

**Gastrointestinale Erkrankungen, die in Folge von
unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE)
zur Krankenhausaufnahme führten**

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Uta Hegenbart
geboren am 9. Juni 1976 in Görlitz**

Gutachter

1. PD Dr. M. Hippus, Jena
2. Prof. Dr. G. Adam, Jena
3. PD Dr. A. Riethling, Rostock

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7. Dezember 2004

Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomic Therapeutic Chemic Classification
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
FDA	Food and Drug Administration
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
GIB	Gastrointestinale Blutung
GID	Gastrointestinale Diagnose
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilian-Universität München.
KhA	Krankenhausaufnahme
KIM	Klinik für Innere Medizin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RSN	Record-Sequenz-Nummer
SOC	System Organ Classes
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Zusammenfassung.....	5
 1. Einleitung und Zielstellung.....	 7
1.1. Einleitung.....	7
1.2. Zielstellung	18
 2. Methoden	 19
2.1. Datenerhebung	19
2.1.1. Datenerfassung in den Kliniken für Innere Medizin	19
2.1.2. Datenerfassung in den Chirurgischen Kliniken	19
2.2. Datenbeurteilung.....	20
2.2.1. Gruppierung der Diagnosen.....	20
2.2.2. Primäre Kausalitätsanalyse	21
2.2.3. Sekundäre Kausalitätsanalyse.....	22
2.2.4. Schweregrad des UAE	22
2.2.5. Kausalzusammenhang zwischen UAE und Krankenhausaufnahme	23
2.2.6. UAE-Typ	24
2.2.7. Vermeidbarkeit des UAE.....	24
2.2.8. Ausgang des UAE.....	25
2.3. Datenanalyse	26
 3. Ergebnisse.....	 27
3.1. Studienpopulation	27
3.2. UAE als Ursache für die Krankenhausaufnahme	30
3.3. Alter- und Geschlechtsverteilung	32
3.4. Einteilung der UAE	33

3.5.	Vermeidbarkeit	37
3.6.	Schweregrad der UAE	43
3.7.	UAE-Typ	47
3.8.	Ausgang des UAE.....	47
3.9.	Medikamente und Wirkstoffe	47
3.9.1.	Medikamenteneinnahme	47
3.9.2.	Primäre Kausalitätsanalyse	49
3.9.3.	Sekundäre Kausalitätsanalyse	50
3.9.4.	Wirkstoffe	51
4.	Diskussion	53
4.1.	Bedeutung der Erfassung von UAE.....	53
4.2.	Methoden zur Erfassung von UAE	54
4.3.	Studienpopulation	57
4.4.	Alter- und Geschlechtsverteilung	59
4.5.	Einteilung der UAE	61
4.6.	Vermeidbarkeit der UAE	62
4.7.	Schweregrad der UAE	65
4.8.	UAE-Typ	67
4.9.	Medikamente und Wirkstoffe	67
4.9.1.	Medikamenteneinnahme	67
4.9.2.	Kausalitätsbeurteilung	69
4.9.3.	Wirkstoffe	70
4.9.3.1.	ASS und andere NSAR.....	70
4.9.3.2.	Andere Wirkstoffe	72
4.9.4.	Gastroprotektive Maßnahmen.....	72
5.	Schlussfolgerungen	74
6.	Literatur	76
7.	Anhang.....	87

Zusammenfassung

Mit der stetigen Entwicklung neuer Arzneimittel werden nicht nur Vorteile erreicht, sondern mit jedem neu auf dem Markt erscheinenden Medikament erhöht sich auch die Gefahr für die Entstehung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE). Zum einen, da bei jeder Medikamenteneinnahme an sich mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen gerechnet werden muss, zum anderen, da sich mit wachsender Anzahl verschiedener Wirkstoffe die Fehlerquellen bei Verordnungen und Einnahme erhöhen und somit mit einer steigenden Inzidenz, speziell für vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse, gerechnet werden muss.

Besonders der Gastrointestinaltrakt stellt einen häufigen Angriffspunkt für unerwünschte Arzneimittelereignisse dar, die in einem Großteil der Fälle durch die bereits sehr lange auf dem Markt bekannten Medikamente Acetylsalicylsäure und andere Nichtsteroidale Antirheumatika verursacht werden.

Bisher beschränkten sich die meisten Studien auf unerwünschte Arzneimittelereignisse, die in Abteilungen der Inneren Medizin auftraten. Da sich in ersten Auswertungen eines vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geförderten multizentrischen Projektes Diskrepanzen bezüglich der Inzidenz unerwünschter gastrointestinaler Arzneimittelereignisse in den verschiedenen Zentren auftraten, sollte in dieser Arbeit am Beispiel der Universitätsklinik Jena geprüft werden, welchen Stellenwert die Thematik unerwünschter Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes in Chirurgischen Abteilungen einnimmt.

Dazu wurden alle Krankenakten, der im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis 30. Juni 2001 in die Kliniken für Viszeralchirurgie, Thorax- und Gefäßchirurgie und Unfallchirurgie der FSU Jena eingewiesenen Patienten auf Hinweise zu unerwünschten Arzneimittelereignissen des Gastrointestinaltraktes geprüft. Über den gleichen Zeitraum lagen Patientendaten vor, die aufgrund dieser Diagnose in die Klinik für Innere Medizin der FSU Jena eingewiesen wurden.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Chirurgie bei 0,7 % und in der Inneren Medizin bei 0,41 % aller Patienten unerwünschte Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes für die Krankenhausaufnahme verantwortlich gemacht werden konnten. Anhand der Daten aus der Inneren Medizin konnte festgestellt werden, dass gastrointestinale UAE

einen Anteil von 20,6 % aller UAE einnahmen. In der Chirurgie wurden alle gastrointestinalen UAE erhoben, auch wenn kein Kausalzusammenhang mit der Krankenhausaufnahme bestand. Daraus ergab sich, dass in 34,7 % aller ermittelten gastrointestinalen UAE das Ereignis Grund der Krankenhausaufnahme war.

In der Chirurgie waren 60,7 % und in der Inneren Medizin 66,7 % der Patienten, die aufgrund ihres UAE hospitalisiert wurden älter als 70 Jahre.

Bei der Differenzierung der ursächlichen Diagnosen zeigten sich typische Einteilungen für die verschiedenen Abteilungen. Während gastrointestinale Blutungen und Ulcera in beiden Fachgebieten den Hauptteil ausmachten, waren Perforationen des Gastrointestinaltraktes ausschließlich in chirurgischer Behandlung. In der Inneren Medizin überwogen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe gegenüber der Chirurgie.

Insgesamt konnten in der Chirurgie 51,4 % und in der Inneren Medizin 47,1 % der krankenhausaufnahmebedingten UAE als vermeidbar beurteilt werden. In beiden Fachgebieten waren in der Gruppe der vermeidbaren UAE mehr weibliche Patienten vertreten und im Vergleich zu den nicht vermeidbaren UAE hatten die Patienten ein höheres Lebensalter. Bei der Erörterung der Anzahl der von den Patienten eingenommenen Medikamente fiel auf, dass Frauen wesentlich mehr Medikamente einnehmen als Männer. Insgesamt waren für unerwünschte Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes in einem Großteil der Fälle Acetylsalicylsäure und andere NSAR verantwortlich.

Zusammenfassend kann man sagen, dass besonders seit langem bekannte und angewendete Arzneimittel bei der Problematik unerwünschter Arzneimittelereignisse eine große Rolle spielen. Ein besonderes Augenmerk sollte immer den älteren Patienten gelten, die aufgrund eingeschränkter Funktionalität, Polymorbidität und Polymedikation eine besonders große Prädisposition gegenüber unerwünschten Arzneimittelereignissen aufweisen.

Es ist wichtig, weltweit Überwachungssysteme zu etablieren, um kontinuierlich Wirkungen und Nebenwirkungen alter und neuer Medikamente zu beobachten und gegebenenfalls neu zu bewerten. Adäquate Erfassungsmethoden müssen erarbeitet werden, um dem Underreporting entgegenzuwirken.

Nur so, und durch kontinuierliche individuell ausgelegte Beobachtung und Information der Patienten, kann das Auftreten unerwünschter Arzneimittelereignisse reduziert und besonders der Anteil der vermeidbaren UAE begrenzt werden.

1. Einleitung und Zielstellung

1.1. Einleitung

Die Aussage „Primum non nocere - vor allem füge keinen Schaden zu“ ist ein nunmehr schon länger als 2000 Jahre geltendes Prinzip der Medizin, das bereits Hippokrates in seinen Schriften formulierte. Ein Ziel, das auch bei größter Sorgfalt und bestem Arbeiten nicht immer erreicht werden kann. Dennoch ist es wichtig, dass der Weg dahin unermüdlich bestritten wird, um sich so nah wie möglich an dieses Ziel heranzuarbeiten.

Ein gutes Beispiel für diese Problematik ist der Bereich der Arzneimitteltherapie, ohne den die Medizin nicht vorstellbar wäre.

Laut Arzneimittelgesetz (AMG, § 2 Abs. 1) sind Arzneimittel Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die Entwicklung hochwirksamer Medikamente hat in den letzten Jahrzehnten einen rasanten Verlauf genommen. Während z. B. 1961 nur 656 Arzneimittel auf dem amerikanischen Markt verfügbar waren, waren es 1989, knapp 30 Jahre später, bereits ca. 8.000 (Manasse, 1989). Auch in Deutschland nimmt die Anzahl auf dem Markt erscheinender Arzneimittel stetig zu. Anlässlich des 50-jährigen Bestehens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im November 2002 sprach

Prof. Müller-Oerlinghausen von rund 40.000 verschiedenen Arzneimitteln, die in ihrer Menge eine unüberschaubare Informationsflut auslösen (Jachertz und Korzilius, 2002). Laut Arzneiverordnungsreport wurden in Deutschland im Jahr 2002 insgesamt 761,4 Mio. Medikamente verordnet, was einem Umsatz von 22,7 Mrd. € entsprach. Analgetika und Antirheumatika standen dabei mit 93,5 Mio. Verordnungen mit Abstand an erster Stelle (Schwabe und Paffrath, 2003). Diese Zahlen entsprechen jedoch nur den Ausgaben der Gesetzlichen Krankenkassen und beinhalten keine freiverkäuflichen Medikamente. Im Jahr 2001 waren laut Statistik des Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V. verordnete Medikamente nur mit einem Anteil von 59 % vertreten. Die restlichen 41 % beinhalteten freiverkäufliche Medikamente zur Selbstmedikation.

In vielerlei Hinsicht kann die Arzneimittelentwicklung als Fortschritt betrachtet werden, da sich durch sie die Möglichkeiten der Medizin immer mehr erweitern. Es gibt Krankheitsbilder, die heutzutage medikamentös behandelt werden können, obwohl sie früher als unheilbar galten. Und auch in der Prophylaxe gibt es inzwischen viele Möglichkeiten, den Ausbruch verschiedener Erkrankungen zu verhindern.

Leider ist das aber nur die eine, die positive Seite der Arzneimitteltherapie. Es gibt dagegen auch negative Aspekte, die in dieser Hinsicht zu bedenken sind.

Zum einen wird durch die ständig ansteigenden Produktionszahlen neuer und alter Medikamente das Angebot immer unüberschaubarer, und Ärzte stehen vor der Herausforderung den Überblick über die Vielzahl der Präparate zu behalten (Kemnitz, 1998). 1995 ermittelten Davidoff et al., dass ein Allgemeinmediziner pro Tag 19 Original-Artikel lesen müsste, um in seinem Gebiet auf dem aktuellen Wissensstand zu bleiben. Damit stellt sich den Ärzten eine Aufgabe, die sich durch ihre bereits zeitausfüllende praktische Tätigkeit nicht erfüllen lässt. Besonders durch den sich bereits in Deutschland anbahnenden Ärztemangel wird sich in Zukunft die Arbeitsbelastung der Ärzte erhöhen. Dadurch wird es immer schwieriger werden, auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu bleiben.

Das könnte dazu führen, dass sich unter anderem auch die Problematik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verstärkt, denn unabhängig von den erwünschten Reaktionen, können in Abhängigkeit von Dosis, biologischer Wirkung des Arzneimittels und Ausgangszustand des Erkrankten mit jeder Arzneimitteleinnahme unerwünschte Effekte auftreten.

Die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus den 70-iger Jahren beschreibt eine UAW als jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, das in Dosierungen verabreicht wird, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Beeinflussung physiologischer Funktionen üblich sind (WHO Tech Rep Ser 1972).

1984 machte Ochsenfahrt die treffende Beschreibung: „Erwünschte und unerwünschte Wirkungen des Arzneimittels gehören zusammen wie die zwei Seiten einer Medaille - das eine ist nicht ohne das andere zu haben. Anders als bei der Medaille kann jedoch das Verhältnis der beiden Seiten zueinander optimiert werden.“ Hier stellt sich die Frage, welche Möglichkeiten bestehen, dieses Verhältnis zu verbessern.

Viele Medikamentennebenwirkungen kann man den unteren Schweregraden zuordnen, und sie werden von den Patienten problemlos akzeptiert. Auch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie sie zum Beispiel bei Chemotherapien häufig auftreten, tolerieren die meisten Patienten, solange der erwartete Erfolg die unerwünschten Ereignisse in der Größe relativiert. Entscheidend ist, dass die Patienten vor eventuell auftretenden unerwarteten Reaktionen gewarnt sind.

So ist es wichtig, dass Ärzte die unerwünschten Arzneimittelwirkungen kennen, frühzeitig bemerken und gegebenenfalls intervenieren. Nicht immer bedeutet das, dass die entsprechenden Medikamente abgesetzt werden müssen. Manchmal reicht es bereits, die Dosis zu reduzieren und den individuellen Eigenschaften des Patienten anzupassen. Nur durch gute Kenntnisse und große Aufmerksamkeit können unerwünschte Arzneimittelwirkungen möglichst gering gehalten oder sogar vermieden werden. Solange man nicht in Erwägung zieht, dass eine unerwünschte Arzneimittelreaktion auftauchen könnte, wird man sie auch übersehen (O'Donnell, 1992).

Die Definition der UAW beschränkt sich auf den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln. Es gibt jedoch eine Vielzahl von Situationen, bei denen die unerwünschten Reaktionen auf Fehlverwendung der Medikamente beruhen (Classen et al., 1997). Unter diesem Blickwinkel erscheint es sinnvoll, den Begriff „Unerwünschtes Arzneimittelereignis“ (UAE) einzuführen, da er umfassender und klinisch bedeutsamer als der Begriff UAW ist (Bates et al., 1995; Leape et al., 1995).

Zu den UAE rechnet man alle UAW im Sinne der WHO-Definition, einschließlich Medikamenteninteraktionen, fälschlicher Medikamentengebrauch, inadäquate oder falsche Therapie und Non-Compliance der Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelereignisse treten wesentlich häufiger auf als allgemein angenommen wird. Der Anteil an arzneimittelbedingter Morbidität und Mortalität wird weit unterschätzt (Brown und Landry, 2001). Lazarou et al. führten 1998 in den USA eine Meta-Analyse durch, bei der sie zu dem Ergebnis kamen, dass unerwünschte Arzneimittelereignisse an 4. - 6. Stelle der Todesursachenstatistik gesetzt werden mussten. Bei 6,7 % der hospitalisierten Patienten konnten arzneimittelbedingte Probleme aufgedeckt werden.

Seit vielen Jahren werden Studien zum Thema der unerwünschten Arzneimittelereignisse durchgeführt.

Zahlreiche Wirkstoffe können unerwünschte Wirkungen an den verschiedensten Organsystemen auslösen und sollten genauso wie alle neu auf dem Markt erscheinenden Medikamente aufmerksam beobachtet werden. Folglich zeigt sich, dass eine gründliche Arzneimittelüberwachung als unverzichtbar anzusehen ist.

Unterdessen lässt sich die Geschichte der Arzneimittelüberwachung über 150 Jahre zurückverfolgen. Erster Auslöser war der Tod eines 15-jährigen Mädchens aus England, das an Kammerflimmern im Rahmen einer routinemäßigen Anästhesie mit Chloroform verstarb. Die wachsende Beunruhigung von Bevölkerung und Ärzteschaft veranlasste den „Lancet“, eine Kommission zu gründen, die Ärzte aus ganz England und seiner Kolonien dazu aufrief, anästhesiebedingte Todesfälle zu melden. Somit war der Grundstein eines ersten Spontanerfassungssystems für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bereits im Jahr 1848 gelegt (Routledge, 1998). Aber über viele Jahre blieben Aktivitäten in dieser Hinsicht sehr zaghaft.

Auch für Arzneimittelhersteller ist es wichtig, dass unerwünschte Arzneimittelereignisse frühzeitig erkannt und weitergeleitet werden, denn sie können keine Nebenwirkungen verhindern, von denen sie nichts wissen. Selbst ein ordnungsgemäßes Zulassungsverfahren von Arzneimitteln kann keine absolute Sicherheit einer Therapie mit dem neuen Stoff garantieren.

Bevor ein Medikament auf dem Markt zugelassen wird, muss es erst mehrere Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung durchlaufen. Ziel dieser Prüfung ist die quantitative und qualitative Erfassung des therapeutischen oder diagnostischen Nutzens des jeweiligen Arzneimittels.

Nach Abschluss der ersten 3 Phasen, bei denen die Medikamente an ausgewählten Probanden getestet werden, wird geprüft, ob das Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden darf oder dessen Zulassung versagt werden muss.

Bei genehmigter Markteinführung des Medikamentes schließt sich eine vierte Testphase an, wo bei großen, im Prinzip unbegrenzten Patientenzahlen über längere Zeit die Auswirkungen der Behandlung beobachtet werden. So erlangt man Erkenntnisse über seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Unter Umständen lassen sich hiermit auch spezifische Risiken von unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen abschätzen.

Viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden erst in dieser vierten Phase der klinischen Prüfung entdeckt. Das zeigt wie wichtig es bleibt, Medikamente auch dann noch intensiv zu beobachten, wenn sie bereits offiziell für therapeutische oder diagnostische Zwecke genutzt werden.

Die ständige Beobachtung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist unabdingbar für die Einschätzung der Risiken neuer sowie alter Arzneistoffe. Auch altbewährte Mittel bedürfen der ständigen Überwachung, da auch hier neue Probleme auftauchen können. Bekannte Risiken müssen entsprechend dem Stand der Wissenschaft immer wieder neu bewertet werden (Piper und Mathias, 1986).

Für diesen Teil der Arzneimittelüberwachung ist ein gut funktionierendes Pharmakovigilance-System notwendig. Ziele der Pharmakovigilance sind das Aufdecken relevanter Probleme bei täglich genutzten Medikamenten, das Fällen von Entscheidungen über die Arzneimittelsicherheit und das Bereitstellen der Informationen an die Arzneimittelhersteller. Viele Länder haben bereits ihre eigenen Systeme der Arzneimittelüberwachung entwickelt.

Der internationale Austausch der einzelnen Pharmakovigilanzzentren der Länder findet über die Weltgesundheitsorganisation statt (Royall, 1971). Das WHO-Programm „International Drug Monitoring“ wurde 1962 ins Leben gerufen. Die Arbeit begann mit der Teilnahme von 10 Mitgliedsstaaten, die bereits nationale Spontanerfassungssysteme erstellt hatten. Das Programm steht unter der Verantwortung des Collaborating Center for International Drug Monitoring in Uppsala, Schweden, wo auch die Datenbank betrieben wird, die mittlerweile fast 2 Millionen Berichte über unerwünschte Arzneimittelereignisse beinhaltet. Unterdessen nehmen 71 Länder an dem Programm der WHO zur internationalen Arzneimittelrisikoerfassung teil. Es wird versucht,

einheitliche Richtlinien zu erstellen, durch die die UAE-Berichte international vergleichbar werden.

Das Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) gründete 1986 eine Arbeitsgruppe, die sich um eine Standardisierung der Berichterstattung kümmert. Seit 1991 trifft sie sich halbjährlich, um über Grundanforderungen und Definitionen ausgewählter unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu beraten. Bénichou und seine Mitarbeiter haben eine Reihe von strukturierten äthiologisch-diagnostischen Bewertungsschemata für wichtige und häufige arzneimittelbedingte Beschwerden entwickelt (Bénichou, 1993).

In Deutschland ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Überwachung von Arzneimitteln zuständig. Es sammelt von Ärzten und pharmazeutischen Herstellern Berichte über unerwünschte Arzneimittelereignisse, wertet diese aus und trifft Maßnahmen zur Risikoabwehr. Auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sammelt und bewertet von Ärzten weitergeleitete Verdachtsmeldungen zu unerwünschten Arzneimittelereignissen. Die AkdÄ ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer, der für alle Fragen der Arzneimittelsicherheit zuständig ist. 1958 wurde die gesamte Ärzteschaft erstmalig dazu aufgerufen, unerwünschte Arzneimittelereignisse der Arzneimittelkommission zu berichten.

Doch nur langsam hat sich das System zur Meldung unerwünschter Arzneimittelereignisse etabliert und lässt bis heute große Lücken offen.

Inzwischen ist in Deutschland die Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken basierend auf der Spontanberichtserfassung in den §§ 62 und 63 des Arzneimittelgesetzes verankert (Schädlich und Niemann, 1994).

Spontanberichtserfassung von UAE lässt sich definieren als freiwillige, unaufgeforderte und in das Belieben des einzelnen Arztes gestellte Berichterstattung über ihm wichtig erscheinende Beobachtungen, die im Zusammenhang mit verabreichten Arzneimitteln stehen könnten (Kimbel und Müller-Oerlinghausen, 1986).

Seit 1988 ist der Arzt durch § 6 der Berufsordnung sogar dazu verpflichtet, Verdachtsfälle zu melden.

Die Zahl der eingehenden Berichte ist im Laufe der Jahre kontinuierlich gestiegen. Während es 1973 noch weniger als 1.000 pro Jahr waren, können derzeit ungefähr 2000 Meldungen pro Jahr gezählt werden (Privatmitteilung Prof. Heiner, AkdÄ).

Das System der Spontanerfassung von UAE ist als organisatorisch einfaches System in vielen Ländern verbreitet. Zwar sind Inzidenzen dadurch nicht zu errechnen, aber trotzdem sind die spontan eingehenden Berichte wichtig zur Erkennung neuer Risiken und geben Hinweise auf Häufigkeitsveränderungen.

Vorteile der weltweit verbreiteten Spontanerfassung sind die Möglichkeiten zur Überwachung großer Personengruppen und aller im Gebrauch befindlicher Arzneimittel sowie die geringen Kosten. Die Nachteile sind, dass das System stark von der Motivation der meldenden Ärzte abhängt und die wahren Inzidenzen der UAE nicht ermittelt werden können (Schoenemann et al., 1998). Schätzungen zufolge wird nur ein geringer Teil (ca. 5 %) der unerwünschten Arzneimittelereignisse gemeldet, was zu der Annahme führt, dass UAE wesentlich seltener auftreten, als das wirklich der Fall ist (Bates, 1998). Diese mangelnde Melderate im Vergleich zu der wirklich auftretenden Anzahl an UAE nennt man Underreporting. Besonders das Meldeverhalten deutscher Ärzte wird im Vergleich zu skandinavischen Ländern, Großbritannien oder den USA als verbesserungswürdig eingestuft (Korzilius, 2001).

Nebenwirkungen von neu auf den Markt gekommenen Medikamenten werden zwar häufiger gemeldet, aber dennoch ist auch in diesem Bereich das Underreporting sehr hoch (Lumley et al., 1986; Pierfitte et al., 1995). Gründe für diesen Mangel könnten sein, dass die Berichte sich häufig nur auf schwerwiegende, zuvor noch nicht erfasste oder seltene Fälle konzentrieren (Bates et al., 1993). Doch sollte die Berichterstattung nicht auf seltene und schwerwiegende UAE begrenzt sein (Moride et al., 1997).

Schumock und seine Mitarbeiter beschrieben 1991 zahlreiche Ursachen für das zurückhaltende Meldeverhalten der Ärzte. Darunter fielen mangelndes Bewusstsein über die Risiken einer Arzneimitteltherapie, fehlender Beweis einer sicheren Kausalität zwischen dem verdächtigen Medikament und den beobachteten Symptomen, Zeitmangel, hoher bürokratischer Aufwand, Unwissenheit über den Meldevorgang, bzw. über die Meldepflicht, fehlende Aufwandsentschädigung, Schuldgefühle, dem Patienten Schaden zugeführt zu haben und Angst vor rechtlichen Folgen und Erlangen eines schlechten Rufes.

Eine Studie mit irischen Klinikärzten zeigte, dass sowohl bei gesteigerter Aufklärungs- und Erinnerungsarbeit als auch sicherer Bereitstellung des entsprechenden Meldebogens eine vorübergehende Steigerung der Meldungen auf das 5-fache brachte. Allerdings

sank diese Rate nach Beendigung der „Aufklärungsperiode“ schnell wieder ab (McGettigan et al., 1997).

Ein anderes Beispiel zeigte eine in England durchgeführte Untersuchung, wo es durch monatliche Erinnerungsbriefe und Mitarbeiterpräsentationen zu einem beträchtlichen Anstieg der Melderate unerwünschter Arzneimittelereignisse kam (Clarkson et al., 2001).

Diese positiven Ergebnisse könnten mit der Form der intensivierten Spontanerfassung aufrechterhalten werden. Das ist ein Erfassungssystem, bei dem die Meldungen nach systematischer, regelmäßiger Befragung der behandelnden Ärzte durch pharmakologisch geschulte Mitarbeiter erfolgen. Nachteile sind allerdings der höhere personelle und organisatorische Aufwand und die höheren Kosten, so dass dieses Meldeverfahren meist nicht längerfristig zur Anwendung kommt.

Ein Beispiel der intensivierten Spontanerfassung ist das vom BfArM unterstützte Projekt „Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung“. In der seit 1997 laufenden multizentrischen Studie werden durch systematische Spontanerfassung unerwünschte Arzneimittelereignisse, die zur Aufnahme in Kliniken für Innere Medizin führen, erfasst und bewertet.

Folgende regionale Pharmakovigilanzzentren waren an der UAE-Studie beteiligt:

- Institut für Klinische Pharmakologie der Technischen Universität Dresden (von Januar 1997 bis Oktober 1999)
- Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock (seit Januar 1997)
- Institut für Klinische Pharmakologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (seit Januar 1997)
- Institut für Klinische Pharmakologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (seit Oktober 1999)
- Sophien- und Hufeland-Klinikum GmbH Weimar, Lehrkrankenhaus der FSU Jena (seit Oktober 1999)

Für die biometrisch-epidemiologisch-methodische Betreuung und Weiterentwicklung ist das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und

Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilian-Universität München zuständig. Leitung und Koordination wurden der Universität Witten-Herdecke und Philipp-Klee-Institut für Klinische Pharmakologie Wuppertal übertragen.

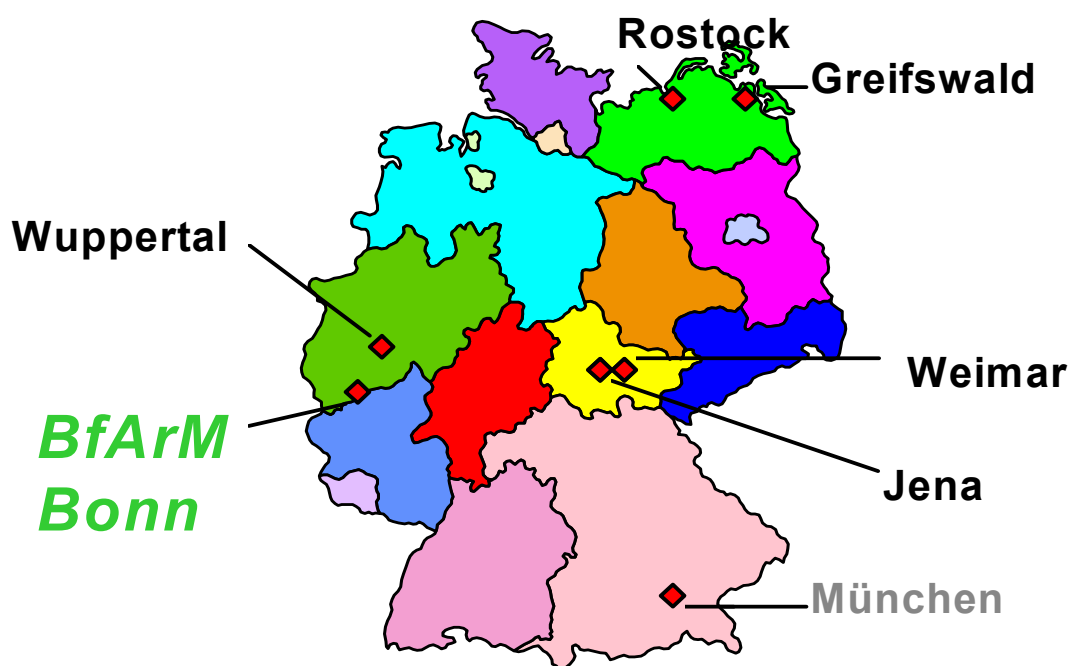


Abb. 1: Beteiligte Zentren am Forschungsvorhaben zur Arzneimittelrisikoerfassung

Häufig erfolgen Inzidenzberechnungen unter dem Blickpunkt unterschiedlicher Diagnosegruppen. In vielen Arbeiten kam man zu dem Ergebnis, dass der Gastrointestinaltrakt zu den Organsystemen gehört, an denen Arzneimittelnebenwirkungen am häufigsten auftreten (Czechanowski et al., 1986; Juntipatinen und Neuvonen, 2002; Onder et al., 2002). Auch erste Auswertungen der oben vorgestellten vom BfArM unterstützten Studie bestätigten diese Ergebnisse.

Das Spektrum der gastrointestinalen Nebenwirkungen erstreckt sich von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall über Schleimhautläsionen aller Schweregrade bis hin zu den schwersten und häufig lebensbedrohlichen Komplikationen - der gastrointestinalen Blutung und Perforation des Gastrointestinaltraktes.

Die am häufigsten hierfür verantwortlichen Medikamente sind die Acetylsalicylsäure (ASS) und andere Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Die zu dieser Gruppe

gehörenden Medikamente gehören heute zu den am meisten verschriebenen Arzneimitteln der Welt (Jones, 2001). Sie haben bereits eine lange und faszinierende Geschichte. Schon die Ägypter erkannten vor 2.500 Jahren den durch Acetylsalicylsäure hervorgerufenen analgetischen Effekt der Weidenrinde bei Gelenkschmerzen. Auch Hippokrates empfahl das Kauen von Weidenblättern zur Schmerzlinderung bei der Geburt (Levesque and Lafont, 2000).

Auf dem Arzneimittelmarkt eingeführt wurde ASS 1897. Es war das erste synthetisierte Medikament und galt als Grundstein der modernen pharmazeutischen Industrie (Elwood, 2001).

In den letzten hundert Jahren hat sich der Anwendungsbereich der Acetylsalicylsäure immer mehr erweitert. Heute liegt die Indikation außer zur Therapie von Schmerzen, Fieber und akuten und chronischen Entzündungen auch in der Thrombose- und Embolieprophylaxe. Die Anwendung wird zum Beispiel bei instabiler Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt, Apoplex, transitorischer ischämischer Attacke oder nach Bypassoperationen empfohlen.

Neueste Forschungen belegen, dass ASS einen präventiven Einfluss bei der Entstehung von colo-rectalen Adenomen, einer Vorstufe des Darmkrebses, hat (Leidig, 2003).

Auch die anderen Nichtsteroidalen Antirheumatika werden durch ihre antiphlogistische und analgetische Wirkung häufig verschrieben und finden besonders bei der Therapie rheumatischer Erkrankungen und nichtrheumatischer Entzündungen und Schwellungen ihre Anwendung.

Die Wirkung der NSAR beruht auf einer verminderten Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase. Dadurch wird die durch Prostaglandin gesteigerte Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren unterdrückt und somit der analgetische Effekt ausgelöst. Zusätzlich ergibt sich aus der irreversiblen Hemmung der Thrombozytencyclooxygenase eine Verschiebung des Thromboxan-Prostacyclin-Gleichgewichtes zugunsten des aggregationshemmenden und vasodilatierenden Prostacyclins.

Auf der anderen Seite kommt es jedoch durch die gestörte Prostaglandinsynthese auch zu einer verminderten Zytoprotektion der gastrointestinalen Mukosa, zur Störung der Magensaftsekretion und zu Motilitätsstörungen. Außerdem führt die Hemmung der Thrombozytenaggregation zu einer Verlängerung der Blutungszeit. Auf diesen

wesentlichen Mechanismen basieren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die sich durch die Einnahme von ASS und anderen NSAR ergeben.

Die Gefahr besteht heute jedoch darin, dass der Problematik der NSAR-bedingten unerwünschten Arzneimittelereignisse keine angemessene Bedeutung zugestanden wird, da ihre Komplikationen bereits seit Jahrzehnten bekannt sind (Moride et al., 1997).

Die derzeitige Herausforderung sollte jedoch darin bestehen, eine Balance zwischen Benefit und unerwünschter Wirkung von ASS und anderen NSAR zu finden.

1.2. Zielstellung

Wie bereits erwähnt, zeigten erste Auswertungen des Forschungsvorhabens „Arzneimittelerisikoerfassung“, dass der Verdauungstrakt mit das am häufigsten von unerwünschten Arzneimittelereignissen betroffene Organsystem ist. Allerdings variieren die erhobenen Fälle in den einzelnen Zentren stark voneinander. So traten zum Beispiel im Rostocker Zentrum wesentlich häufiger gastrointestinale Arzneimittelereignisse auf als es im Jenaer Zentrum der Fall war. Das führte zu der Vermutung, dass vielleicht speziell in Jena ein großer Teil der Patienten mit zur Krankenhausaufnahme führenden gastrointestinalen Nebenwirkungen über das Nothilfezentrum der Chirurgischen Klinik eingewiesen wird.

Ziel dieser Arbeit war es, alle Patienten zu erfassen, die aufgrund unerwünschter gastrointestinaler Arzneimittelereignisse im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2001 in die Chirurgischen Kliniken der Friedrich-Schiller-Universität Jena eingewiesen wurden. Die erfassten Patientendaten sollten entsprechend einem von der WHO erstellten Diagnosenkatalog in Gruppen unterteilt und bezüglich Kausalität, Typ, Vermeidbarkeit, Schweregrad und Ausgang analysiert werden.

Bei den betroffenen Patienten sollten Zusammenhänge zwischen UAE und Geschlecht oder Alter des Patienten und eingenommenen Medikamenten untersucht werden.

Weiterhin galt es, die entsprechenden Vergleichsdaten der Patienten zu erfassen, die aufgrund eines gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelereignisses in die Klinik für Innere Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena eingewiesen wurden.

Als zusätzliches Ergebnis sollten auch diejenigen chirurgischen Patienten ermittelt werden, die gastrointestinale Beschwerden aufgrund von Arzneimitteln aufzeigten, aber diese nicht unbedingt der Einweisungsgrund in die Klinik waren.

Die Gegenüberstellung der verschiedenen Patientengruppen sollte Unterschiede und Gemeinsamkeiten der unerwünschten Arzneimittelereignisse in den einzelnen Kliniken präsentieren und die bisher unterschätzte Bedeutung unerwünschter Arzneimittelereignisse in der Chirurgie überprüfen.

2. Methoden

2.1. Datenerhebung

2.1.1. Datenerfassung in den Kliniken für Innere Medizin

Entsprechend des vom BfArM geförderten Projektes „Arzneimittelrisikoerfassung“ wurden in den Kliniken für Innere Medizin (KIM) der FSU Jena die für diese Arbeit verwendeten Daten gemäß eines organisierten und intensivierten Spontanberichtsystems erfasst. Mindestens zweimal wöchentlich wurden die Stationsärzte der Kliniken befragt, ob Patienten mit ambulant eingetretenen unerwünschten Arzneimittelereignissen zur Krankenhausaufnahme gelangten. Zur Erleichterung der systematischen Erhebung wurden den Stationsärzten bestimmte Triggerkriterien bekannt gegeben (Anlage 1).

Nach Eruiierung des UAE-Falles erfolgten ein Patienteninterview und die Akteneinsicht zur Erstellung des dafür vorgegebenen Datenbogens. Zu den erfassten Daten gehörten Personalien, Aufnahmegrund, Zeitraum des Krankenhausaufenthaltes, Erkrankungen und Vorerkrankungen, Aufnahme- und Entlassungsmedikation, Endoskopiebefunde, Laborwerte, histopathologische Befunde aus Biopsiematerialien, Alkohol- und Nikotinanamnese, Größe, Gewicht und eventuell vorhandener Nachweis einer *Helicobacter pylori*-Infektion.

In dieser Arbeit wurden alle Daten der Patienten verwendet, deren unerwünschtes Arzneimittelereignis im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis 30. Juni 2001 zur Krankenhausaufnahme führte.

2.1.2. Datenerfassung in den Chirurgischen Kliniken

In den Kliniken für Chirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena erfolgte die Datenerhebung retrospektiv. Die Durchführung war weitgehend an die Vorgehensweise angelehnt, die vom BfArM zur Datenerfassung für das zuvor vorgestellte Forschungsvorhaben „Arzneimittelrisikoerfassung“ benutzt wurde.

In die Studie einbezogen waren die Klinik für viszerale Chirurgie, die Klinik für Gefäß- und Thoraxchirurgie und die Klinik für Unfallchirurgie.

Nach Einverständniserklärung des geschäftsführenden Direktors wurde in alle Krankenakten der Patienten Einsicht genommen, die im Zeitraum vom 01. 01. 2000 bis zum 30. 06. 2001 in die jeweiligen Abteilungen der Viszeralchirurgie, Gefäß- und Thoraxchirurgie und Unfallchirurgie eingewiesen wurden. Die Untersuchung erfolgte hinsichtlich der festgelegten gastrointestinalen Triggerkriterien (Anlage 1). Bei Aufweisen einer oder mehrerer dieser Symptome als Aufnahme- oder auch Nebendiagnose wurden die Daten des Patienten ausführlich, wie in 2.1.1. beschrieben, erhoben.

2.2. Datenbeurteilung

Die in den folgenden Kapiteln beschriebene Datenbeurteilung und -analyse wurde sowohl für die erfassten Patienten der Klinik für Innere Medizin als auch für Patienten der Chirurgischen Abteilungen durchgeführt.

2.2.1. Gruppierung der Diagnosen

Nach der vollständig durchgeführten Dokumentation der Fälle wurden die gastrointestinalen Diagnosen zur besseren Beurteilung verschlüsselt.

Hierfür wurde die Terminologie verwendet, die von dem WHO-Collaborating Centre for International Drug Monitoring in Uppsala zur internationalen Überwachung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verfasst wurde.

Hierbei handelt es sich um eine offene Terminologie, der bei Notwendigkeit neue Begriffe hinzugefügt werden können.

In der Terminologie kann jeder Diagnose ein Hauptbegriff zugeordnet werden, der zur Beschreibung der unerwünschten Arzneimittelereignisse dient. Zur Erleichterung der Beurteilung und Zusammenfassung der verschiedenen unerwünschten Arzneimittelereignisse erfolgt eine Verschlüsselung jedes Hauptbegriffes in eine Record-Sequenz-Nummer (RSN), einen Oberbegriff und die Zuordnung in die jeweilige Organsystemklasse (SOC).

Zur besseren Übersicht ist in Tab. 1 ein ausgewähltes Beispiel zu dieser Einteilung dargestellt.

Jedem Hauptbegriff ist eine siebenstellige RSN (Record-Sequenz-Nummer) zugeordnet. Mehrere Hauptbegriffe können wiederum in einen Oberbegriff zusammengefasst

werden. Das heißt, ein Oberbegriff wird als ein Hauptbegriff verstanden, der qualitativ ähnliche aber quantitativ unterschiedliche Zustände beschreibt. Er ist in einer vierstelligen Nummer verschlüsselt.

Einer weiteren Zusammenfassung dient das SOC-Schema (System-Organ Classes). Die Einteilung erfolgt in Nummern, die beschreiben, welchem Organsystem das unerwünschte Arzneimittelereignis zuzuordnen ist. Eine Auflistung der einzelnen Organsysteme ist in Anlage 2 dargestellt.

Tab. 1: Beispiel der WHO-Terminologie von unerwünschten Arzneimittelereignissen

Hauptbegriff	RSN	Obergruppe	SOC
Ischämische Colitis	0271001	0271	30600
Colitis ulcerosa	0273001	0271	30600
Erosive Duodenitis	1217001	0282	30600
Hypertonie	0210001	0210	31010
Diabetes mellitus	0371001	0371	30800

Anlage 3 zeigt eine Auflistung der entsprechenden Hauptbegriffe, RSN und Obergruppen aller unerwünschten Arzneimittelereignisse der von uns untersuchten Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnten alle unerwünschten Arzneimittelereignisse einheitlich den Störungen des Verdauungstraktes (SOC 30600) zugeteilt werden.

2.2.2. Primäre Kausalitätsanalyse

Bei der primären Kausalitätsanalyse wurden alle eingenommenen Medikamente auf ihre möglichen Wirkungen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit gleichzeitig eingenommenen Medikamenten überprüft und mit den bei den Patienten aufgetretenen Wirkungen verglichen. Diese Überprüfung erfolgte mit Hilfe der Fachinformation, des Drugdex Micromedex und IfAp-Index, der Roten Liste, der Gelben Liste und geläufiger Fachlehrbücher für Pharmakologie und Toxikologie. Den Medikamenten, die somit unter Verdacht gerieten, ein UAE verursacht zu haben, wurde der entsprechende ATC-Code zugeteilt.

Dieses anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Klassifikationssystem der WHO ist ein Codierungssystem, das seit Beginn der 80-er Jahre existiert. Dabei werden Wirkstoffe nach dem Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Insgesamt existieren 14 Hauptgruppen, die die Organsysteme beschreiben. Ein vollständiger ATC-Code besitzt noch drei weitere Ebenen, die Untergruppen nach chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften voneinander trennen (Günther et al., 2001). Ein Beispiel hierfür ist in Anlage 4 dargestellt.

Mit Hilfe des ATC-Codes werden Medikamente so in ihre Wirkungsbereiche klassifiziert, dass eine Zusammenfassung von ähnlich wirkenden Substanzen leicht möglich ist.

2.2.3. Sekundäre Kausalitätsanalyse

1985 veröffentlichten Bégaud und seine Mitarbeiter einen Entscheidungsalgorithmus zur Beurteilung des Kausalzusammenhanges zwischen aufgetretener Nebenwirkung und den zu diesem Zeitpunkt eingenommenen Medikamenten (sekundäre Kausalitätsanalyse). Das Ergebnis ist die intrinsische Imputabilität, deren Beurteilung auf vier chronologischen und drei symptomatischen Kriterien beruht, die in zwei Entscheidungstabellen eingehen und in einer dritten Entscheidungsmatrix zusammengefasst werden (Anlage 5). Sie bezieht sich nur auf die mögliche Ursachen-Wirkungs-Beziehung zwischen einem Medikament und dem Auftreten eines bestimmten klinischen Ereignisses.

Diese Kausalitätsprüfung wurde für jedes eingenommene Medikament durchgeführt und als Ergebnis ergab sich die Identifikation von Medikamenten als zweifelhafter (I1), möglicher (I2), wahrscheinlicher (I3) oder sehr wahrscheinlicher (I4) Verursacher für das unerwünschte Ereignis.

2.2.4. Schweregrad des UAE

Nach der Kausalitätsanalyse erfolgte die Zuteilung der vorliegenden Daten in verschiedene Schweregrade. Das geschah nach den von Hartwig et al. 1992 aufgestellten Beurteilungskriterien, aus denen sich die Einteilung in 7 verschiedene Level ergab (Anlage 6).

Level 1 - 3 kennzeichnen unerwünschte Arzneimittelereignisse, deren Behandlung das Absetzen des auslösenden Medikamentes oder maximal die Gabe eines Antidots bedarf. Eine Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bereits bestehenden Krankenhausaufenthaltes sind aber nicht notwendig.

Durch unerwünschte Arzneimittelereignisse des Levels 4 - 7 ist die stationäre Aufnahme des Patienten notwendig (Level 4), bzw. kann der Ausgang des UAE tödlich enden (Level 7). Tritt ein unerwünschtes Arzneimittelereignis mit dem Ausmaß dieser Schweregrade ein, kann es als schwerwiegend bezeichnet werden.

Laut Benutzerhandbuch des Forschungsvorhaben „Arzneimittelrisikoerfassung“ gilt ein UAE dann als schwerwiegend, wenn es

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist, (wobei jedes UAE als lebensbedrohlich eingestuft wird, wenn es per se hätte lebensbedrohlich werden können, selbst dann, wenn es durch medizinische Intervention verhindert wurde, oder aber spontan sistiert hat)
- eine Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes bedingt,
- eine dauerhafte Einschränkung zur Folge hat oder
- zu einer kongenitalen Anomalie führt.

2.2.5. Kausalzusammenhang zwischen UAE und Krankenhausaufnahme

Bei der Untersuchung des Kausalzusammenhanges zwischen UAE und Krankenhausaufnahme wurde die Frage gestellt, ob das UAE wirklich die Ursache für den Krankenhausaufenthalt war.

Als Antwortmöglichkeiten ergaben sich:

- Ja (dann kam es definitionsgemäß automatisch zur Einteilung eines schwerwiegenden UAE)
- Nein, denn das UAE ist erst aufgetreten, nachdem der Patient stationär in das Krankenhaus aufgenommen wurde
- Nicht beurteilbar, wenn keine Entscheidung möglich war, ob das UAE oder eine andere Ursache zur Krankenhausaufnahme führte

- Kontemporäres UAE, wenn zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zwar ein UAE vorlag, dies aber nicht die Ursache für die Einweisung ins Krankenhaus war

Diese Zusammenstellung wurde dem Benutzerhandbuch zur Bearbeitung unerwünschter Arzneimittelereignisse im Rahmen des vom BfArM unterstützten Forschungsvorhabens „Arzneimittelerisikoerfassung“ entnommen.

2.2.6. UAE-Typ

Unerwünschte Arzneimittelereignisse können in unterschiedliche Typen unterteilt werden. Dafür erstellte Rawlins 1981 eine Klassifikation, in der er Typ A und Typ B definierte.

Eine Typ-A-Reaktion stellt ein Überschießen der therapeutisch erwünschten Reaktion in den toxischen Bereich dar. Man bezeichnet sie als qualitativ normal und quantitativ abnorm, d. h. sie ist vom Wirkungsspektrum des Medikamentes her zu erwarten.

Eine Typ-B-Reaktion hat keinen Bezug zur normalen Pharmakologie des Medikamentes. Man nennt dies auch „bizarre“ Reaktion. Zu diesem Typ gehören u. a. Hypersensitivitätsreaktionen und idiosynkratische Reaktionen.

Die für diese Arbeit erhobenen Daten wurden entsprechend der oben genannten Definition einem der beiden UAE-Typen zugeordnet.

2.2.7. Vermeidbarkeit des UAE

Die Beurteilung der Vermeidbarkeit erfolgte durch die Beantwortung von 12 Fragen. Der Fragebogen wurde in Anlehnung an eine bereits 1992 von Schumock et al. aufgestellten Fragereihe erstellt und um einige Fragen erweitert (Humaid, 2000).

Konnte mindestens eine Frage dieser Liste mit „Ja“ beantwortet werden, galt das unerwünschte Arzneimittelereignis als vermeidbar.

Folgende Fragen wurden bei den von uns erfassten Patienten überprüft:

- Wurde das UAE durch ein Medikament verursacht, dessen Einnahme unnötig war?
- War das Medikament, das das UAE verursacht hat, nicht an Alter, Gewicht, Organfunktion sowie Art und Schwere der Erkrankung des Patienten angepasst?

- Waren Dosierung, Applikationsweg, Häufigkeit der Applikation des verdächtigen Medikamentes eindeutig ungeeignet für Alter, Gewicht sowie Art und Schwere der Erkrankung des Patienten?
- War das verdächtige Medikament eindeutig ungeeignet oder kontraindiziert?
- Wurde eine notwendige Dosisanpassung renal eliminierter Substanzen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt?
- Wurden notwendige und geeignete Kontrolluntersuchungen nicht durchgeführt, bzw. deren Ergebnisse nicht zur Kenntnis genommen?
- Hatte der Patient eine bekannte Allergie, bzw. früher ein UAE auf das gleiche Medikament?
- War eine bekannte und in der Fachinformation aufgeführte Medikamenteninteraktion an dem UAE beteiligt?
- Wurde das verdächtige Medikament anders als vom Arzt verordnet angewendet?
- Wurde das UAE durch ein Medikament verursacht, das nicht aktuell vom Arzt verordnet worden ist?
- Wurden notwendige und allgemein akzeptierte Präventionsmaßnahmen nicht durchgeführt?

Als nicht vermeidbar galten unerwünschte Arzneimittelereignisse, deren schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden konnte, aber deren Einnahme in üblicher Dosierung bei entsprechender Indikation und unter Berücksichtigung von Kontraindikationen erfolgte.

2.2.8. Ausgang des UAE

Durch die retrospektive Art der Datenerfassung und fehlende Möglichkeiten, die gewünschten Informationen über den Ausgang des unerwünschten Arzneimittelereignisses beim Hausarzt einzuholen, konnte der Verlauf der UAE bei den Patienten der Chirurgie meist nicht bis zum Ende verfolgt werden. Deshalb beurteilten wir den Ausgang des unerwünschten Arzneimittelereignisses zum Zeitpunkt der Entlassung.

Es wurde überprüft, ob die Beschwerden, die der Patient aufgrund des UAE hatte, bis zu diesem Tag weiterhin noch vorhanden waren, der Normalzustand mit oder ohne

bleibende Komplikationen wiederhergestellt war oder der Patient aufgrund des unerwünschten Arzneimittelereignisses verstorben war.

Bei den Patienten der Inneren Medizin ließen sich die Verläufe durch das prospektive Vorgehen der Datenerfassung besser beurteilen.

2.3. Datenanalyse

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde eine Datenbank in Excel erstellt. Durch dieses Programm erfolgte die deskriptive statistische Auswertung der einzelnen Gruppen.

Insgesamt ergaben sich aus den Erhebungen drei verschiedene Patientenpopulationen. Zum einen konnten die Patienten der Klinik für Innere Medizin denjenigen der Chirurgie gegenübergestellt werden, deren UAE zur Krankenhausaufnahme führte (in den Ergebnissen bezeichnet als „KIM KhA“ und „Chirurgie KhA“).

Zum anderen konnten innerhalb der Chirurgie zwei unterschiedliche Gruppen gebildet werden. Daraus ergab sich ein Vergleich zwischen allen Chirurgie-Patienten, bei denen anhand der erhobenen Daten ein unerwünschtes Arzneimittelereignis identifiziert werden konnte (bezeichnet als „Chirurgie gesamt“) und denjenigen, deren UAE die Ursache der Krankenhausaufnahme war (Chirurgie KhA).

Die Berechnung von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen der Stichproben wurde für alle Gruppen durchgeführt und miteinander verglichen.

Zur Signifikanzberechnung kam der Qui-Quadrat-Test zur Anwendung. Bei $p < 0,05$ wurden Unterschiede als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Im Zeitraum vom 01. 01. 2000 bis 30. 06. 2001 wurden 7.715 Patienten in die Kliniken für Viszeralchirurgie, Gefäß- und Thoraxchirurgie und Unfallchirurgie der FSU Jena eingewiesen.

Bei Durchsicht der Patientenakten konnten insgesamt bei 471 Patienten (6,1 %) gastrointestinale Diagnosen als Aufnahmegrund oder Nebendiagnose gefunden werden. Nach Durchführung der im Methodenteil vorgestellten primären Kausalitätsanalyse entstand bei 144 Patienten (1,9 %) der Verdacht, dass Arzneimittel die gastrointestinalen Beschwerden verursachten (Abb. 2).

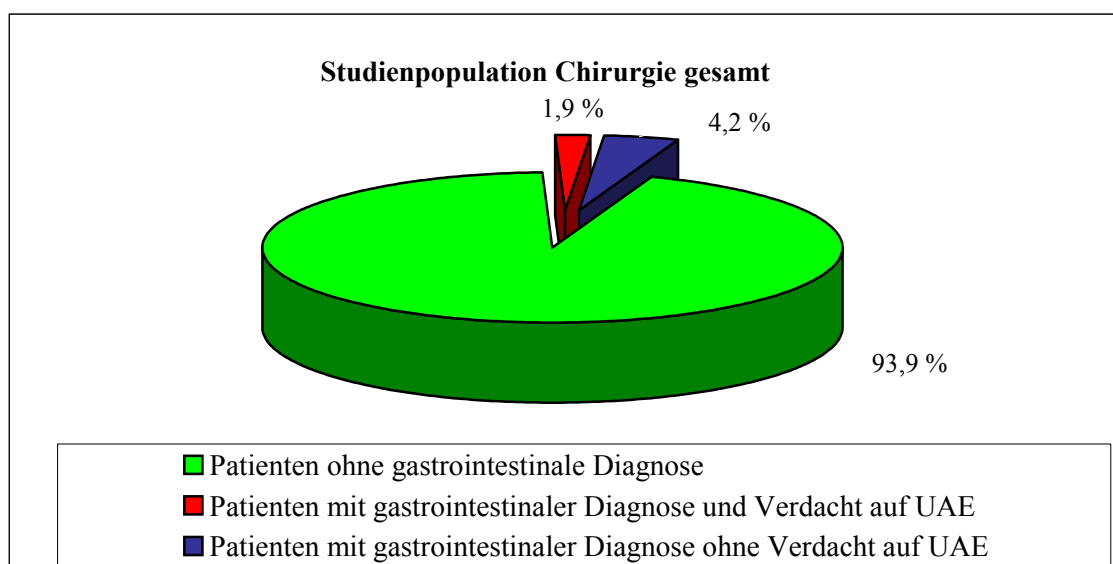


Abb. 2: Anteil der gastrointestinalen UAE in der Chirurgie

Im gleichen Zeitraum wurden in die Klinik für Innere Medizin 11.726 Patienten eingewiesen. Die Patienten wurden im Rahmen des „Forschungsvorhabens Arzneimittelrisikoerfassung“ beobachtet, wobei bei 52 dieser Patienten (0,44 %) unerwünschte Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes aufgedeckt wurden (Abb. 3).

Insgesamt konnten jedoch bei 253 Patienten (2,2 %) ein oder mehrere unerwünschte Arzneimittelereignisse ermittelt werden. Somit nahmen die 52 Patienten mit gastrointestinalen UAE einen Anteil von 20,6 % aller UAE ein.

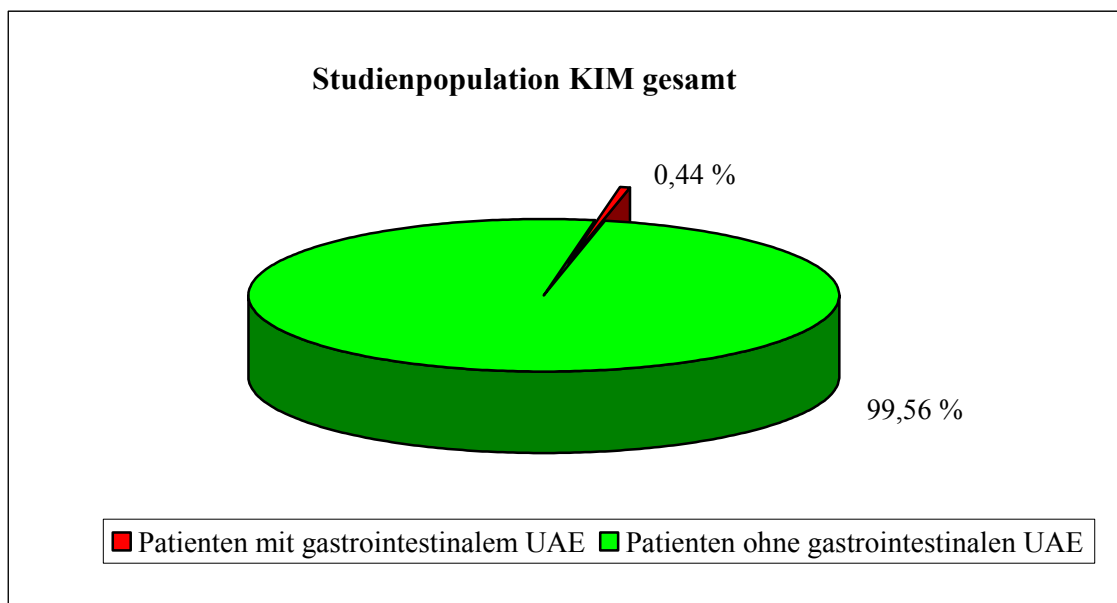


Abb. 3: Anteil der gastrointestinalen UAE in der KIM

Analysiert man die Ergebnisse der verschiedenen chirurgischen Abteilungen, so konnten durchaus auffällige Unterschiede der Häufigkeiten der gastrointestinalen Diagnosen mit und ohne Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelereignisse ermittelt werden.

In der Viszeralchirurgie wurden bei 323 (8,6 %) der 3.750 durchsuchten Patientenakten gastrointestinale Diagnosen entdeckt, wobei bei 102 Patienten (2,7 %) der Verdacht auf ein UAE geäußert wurde (Abb. 4).

In der Gefäß- und Thoraxchirurgie wurden im Erfassungszeitraum die Akten von 1.804 Patienten eingesehen. 97 dieser Patienten (5,3 %) hatten unabhängig von der Erkrankung, die sie in diese Abteilung führte, ebenfalls Beschwerden im Gastrointestinaltrakt. Davon konnte man bei 35 Patienten (1,9 %) auf ein UAE schließen (Abb. 5).

In der Unfallchirurgie zeigte sich bei 51 (2,3 %) der 2.161 aufgenommenen Patienten eine gastrointestinale Begleiterkrankung. Bei 7 Patienten (0,3 %) ließ sich als Ursache ein oder mehrere UAE vermuten (Abb. 6).

Bezogen auf die 471 Patienten der Chirurgie, die insgesamt über gastrointestinale Beschwerden klagten, nahmen die 144 UAE-Patienten einen Anteil von 30,6 % ein.

Insgesamt war bei 7 der UAE-Patienten (4,9 %) eine intensivmedizinische Erstbetreuung notwendig.

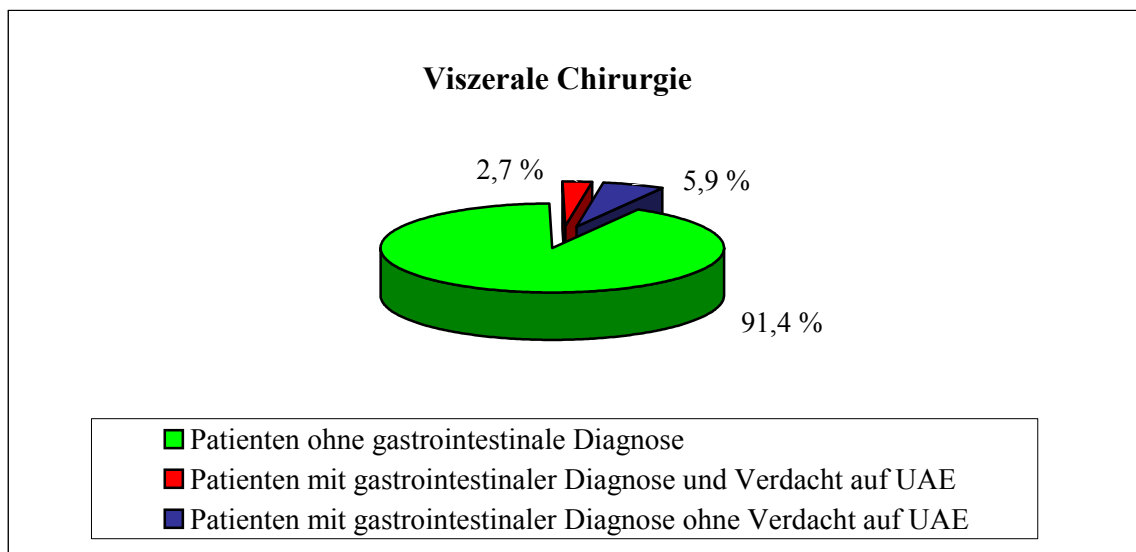


Abb. 4: Anteil gastrointestinaler UAE in der Viszeralchirurgie

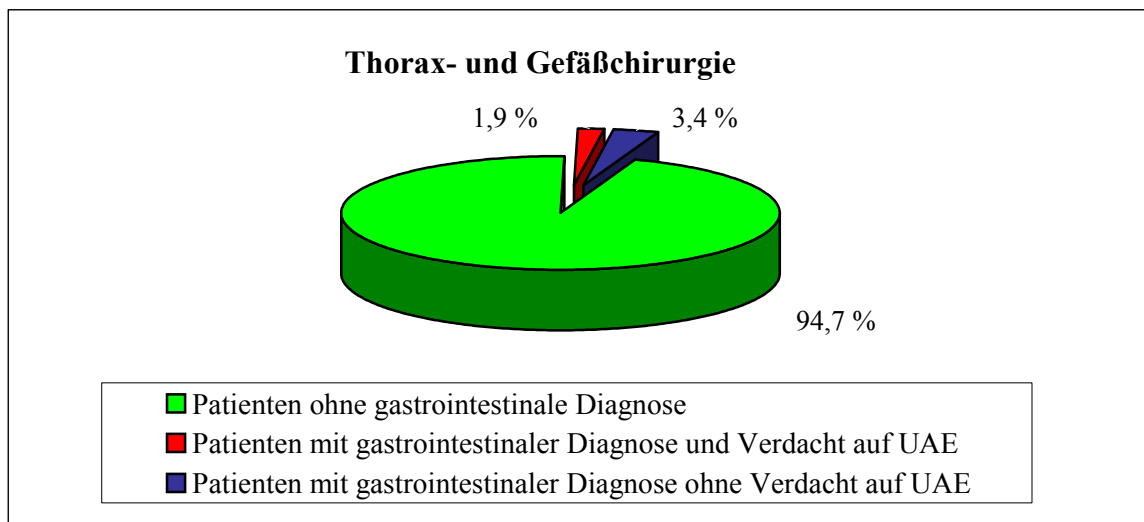


Abb. 5: Anteil gastrointestinaler UAE in der Thorax- und Gefäßchirurgie

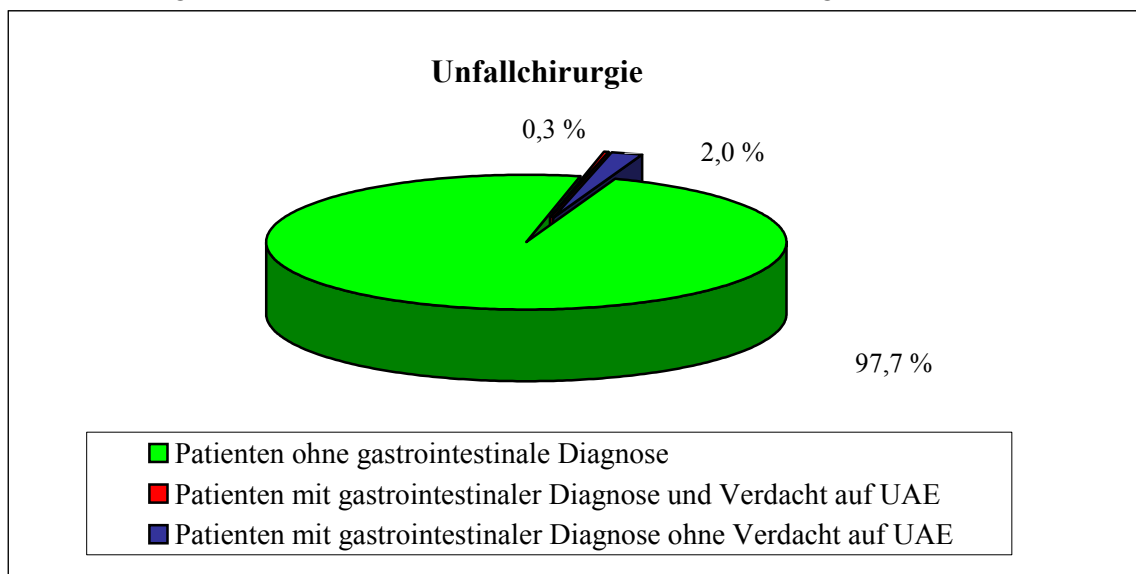


Abb. 6: Anteil gastrointestinaler UAE in der Unfallchirurgie

In der Chirurgie konnten nicht alle Patienten anhand ihrer Krankenakten eindeutig beurteilt werden.

In 18 Fällen (3,8 % aller erfassten Patienten) war in der Aufnahmeuntersuchung keine Medikamentenanamnese durchgeführt oder dokumentiert worden. Bei 74 Patienten (16,1 %) lag der Verdacht nahe, dass ein UAE für ihre Beschwerden verantwortlich war. Aufgrund der ungenauen oder unvollständigen Dokumentation konnte aber kein eindeutiger Rückschluss gezogen werden.

Bei 233 Patienten (49,5 %) konnte eindeutig festgestellt werden, dass ihre Beschwerden in keinem Zusammenhang mit einem UAE standen (Abb. 7).

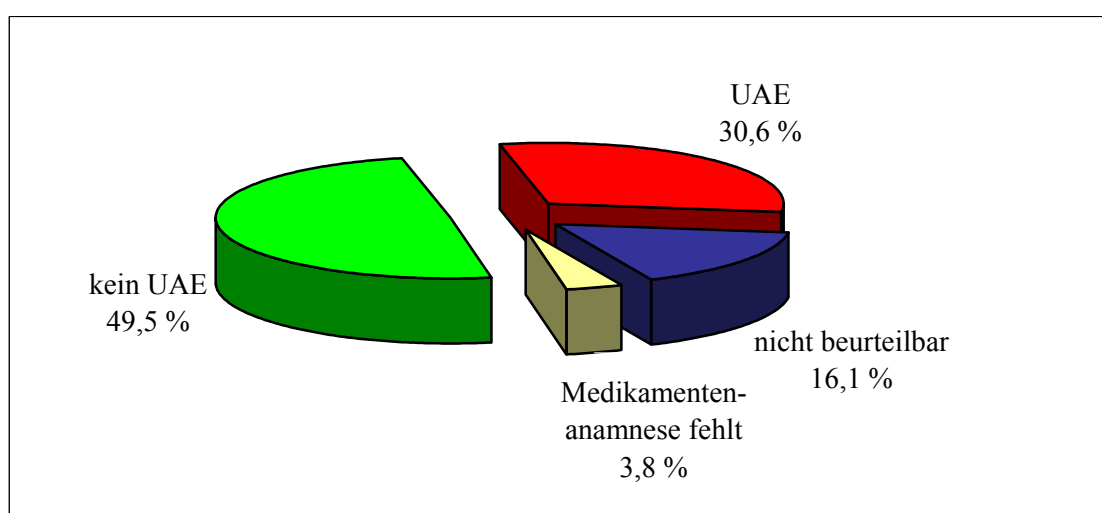


Abb. 7: Beurteilbarkeit der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden in der Chirurgie

3.2. UAE als Ursache für die Krankenhausaufnahme

In der Chirurgie waren unerwünschte Arzneimittelereignisse bei 56 Patienten für die Krankenhausaufnahme verantwortlich. Das waren 11,9 % aller Patienten, die an gastrointestinalen Beschwerden litten und 38,9 % der Patienten, deren Beschwerden als UAE eingestuft wurden.

Bezogen auf alle erfassten Patienten zeigte sich, dass unerwünschte Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes für 0,7 % aller Krankenhausaufnahmen verantwortlich waren.

Da bei einigen Patienten zwei oder drei UAE zu verzeichnen waren, ergaben sich für die 144 Patienten der Chirurgie 202 UAE-Verdachtsfälle. 70 dieser Fälle waren für die Krankenhausaufnahme verantwortlich, 15 der UAE waren erst nach Krankenhaus-

aufnahme aufgetreten und bei 7 Fällen konnte nicht eindeutig entschieden werden, ob das UAE oder eine andere Erkrankung Grund der Klinikeinweisung gewesen war.

110 Ereignisse lagen zwar zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme vor, hatten aber nichts mit der Ursache für die Einweisung zu tun (Abb. 8).

In der Inneren Medizin war die Anteil der Patienten, deren UAE zur Krankenhausaufnahme führten, wesentlich höher. Von den 52 Patienten mit gastrointestinalen UAE war bei 48 (92,3 %) ein kausaler Zusammenhang zwischen UAE und Krankenhausaufnahme zu erkennen. 0,41 % aller der in diesen Zeitraum aufgenommenen Patienten waren wegen eines gastrointestinalen UAE in die Klinik eingewiesen worden. Hier traten bei den 52 Patienten 55 UAE auf, wovon 51 Fälle (92,7 %) für die Krankenhausaufnahme verantwortlich gemacht werden konnten. Nur zwei Patienten wurden gemeldet, bei denen ein kausaler Zusammenhang zwischen UAE und Krankenhausaufnahme nicht eindeutig geklärt werden konnte. Bei zwei weiteren Patienten bestand kein Zusammenhang zwischen UAE und der Klinikeinweisung (Abb. 9).

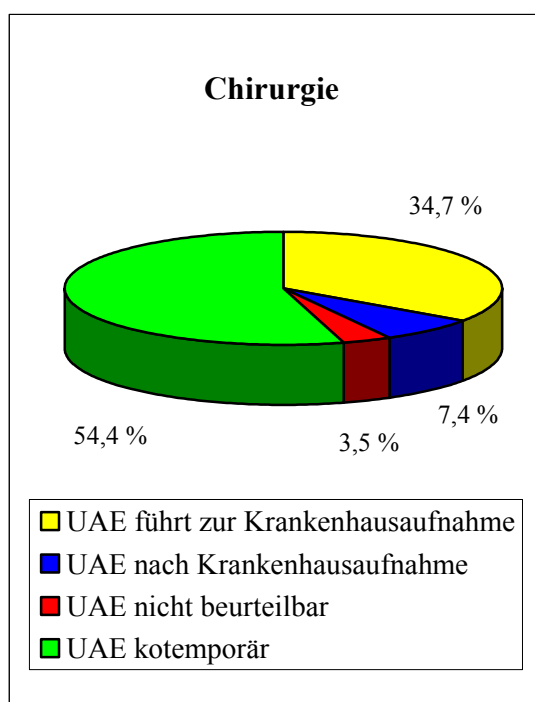


Abb. 8: Kausalzusammenhang zwischen UAE und Krankenhausaufnahme Chirurgie

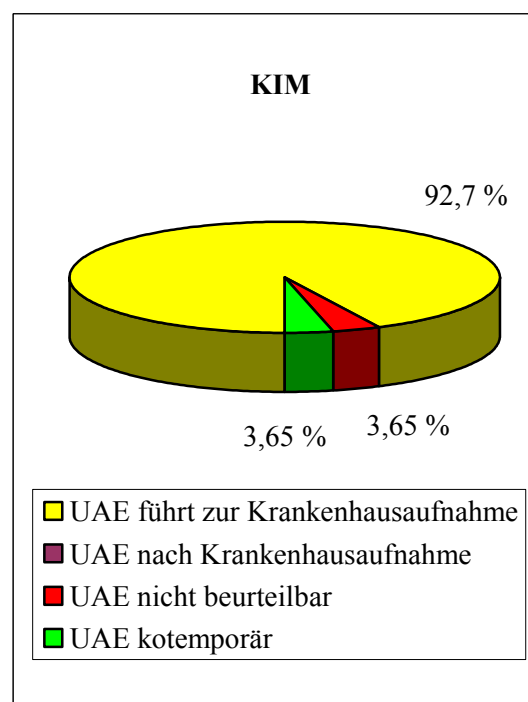


Abb. 9: Kausalzusammenhang zwischen UAE und Krankenhausaufnahme Innere Medizin

3.3. Alter- und Geschlechtsverteilung

Betrachtet man die Geschlechtsverteilung allein für die Patienten, deren unerwünschte Arzneimittelereignisse für eine Krankenhausaufnahme verantwortlich gemacht werden konnten, ergaben sich folgende Ergebnisse.

In der Chirurgie waren im Zeitraum der Untersuchung 26 Männer (46,4 %) und 30 Frauen (53,6 %) wegen unerwünschter Arzneimittelereignisse hospitalisiert worden.

Hingegen wurden in der Klinik für Innere Medizin 19 Männern (39,6 %) und 29 Frauen (60,4 %) aufgenommen (Abb. 10).

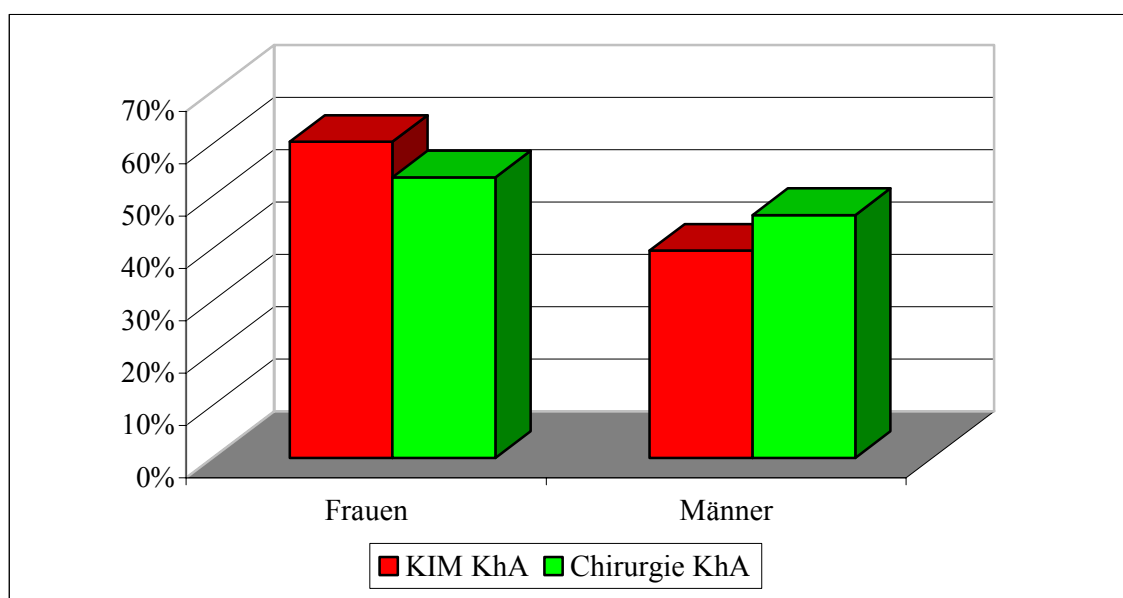


Abb. 10: Geschlechtsverteilung der UAE, die zur Krankenhausaufnahme führten

Bezogen auf alle 144 Patienten, die in den chirurgischen Abteilungen aufgrund eines UAE erfasst wurden, war der Unterschied zwischen der Anzahl männlicher und weiblicher Patienten am geringsten. Es wurden 70 Männer (48,6 %) und 74 Frauen (51,4 %) erfasst.

Alle erfassten UAE-Patienten der Chirurgie hatten ein mittleres Lebensalter von $68,5 \pm 12,8$ Jahren (Männer $65,7 \pm 10,9$ Jahre, Frauen $71,2 \pm 13,8$ Jahre).

Das mittlere Lebensalter der chirurgischen Patienten, die aufgrund eines UAE ins Krankenhaus eingewiesen wurden, betrug $70,9 \pm 13,5$ Jahre (Männer $66,1 \pm 12,5$ Jahre, Frauen $74,4 \pm 13,4$ Jahre).

Die Lebensalter der internistischen Vergleichsgruppe ergaben einen Mittelwert von $73,1 \pm 16,0$ Jahre (Männer $71,1 \pm 15,8$ Jahre, Frauen $74,4 \pm 16,0$ Jahre).

Betrachtet man das Lebensalter in allen chirurgischen Abteilungen (Chirurgie gesamt), konnte man feststellen, dass 49,3 % der Patienten älter als 70 Jahre waren.

Bei Patienten, deren unerwünschtes Arzneimittelereignis zur Aufnahme in die Chirurgie geführt hat (Chirurgie KhA), nahm die Gruppe der über 70-jährigen einen Anteil von 60,7 % ein.

In der Inneren Medizin (KIM KhA) waren 66,7 % der UAE-Patienten älter als 70 Jahre. Die Unterschiede in den einzelnen Gruppen können jedoch nicht als signifikant betrachtet werden.

In Abb. 11 wurde der Vergleich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Männern und Frauen der einzelnen Patientenpopulationen in den verschiedenen Altersabschnitten graphisch dargestellt.

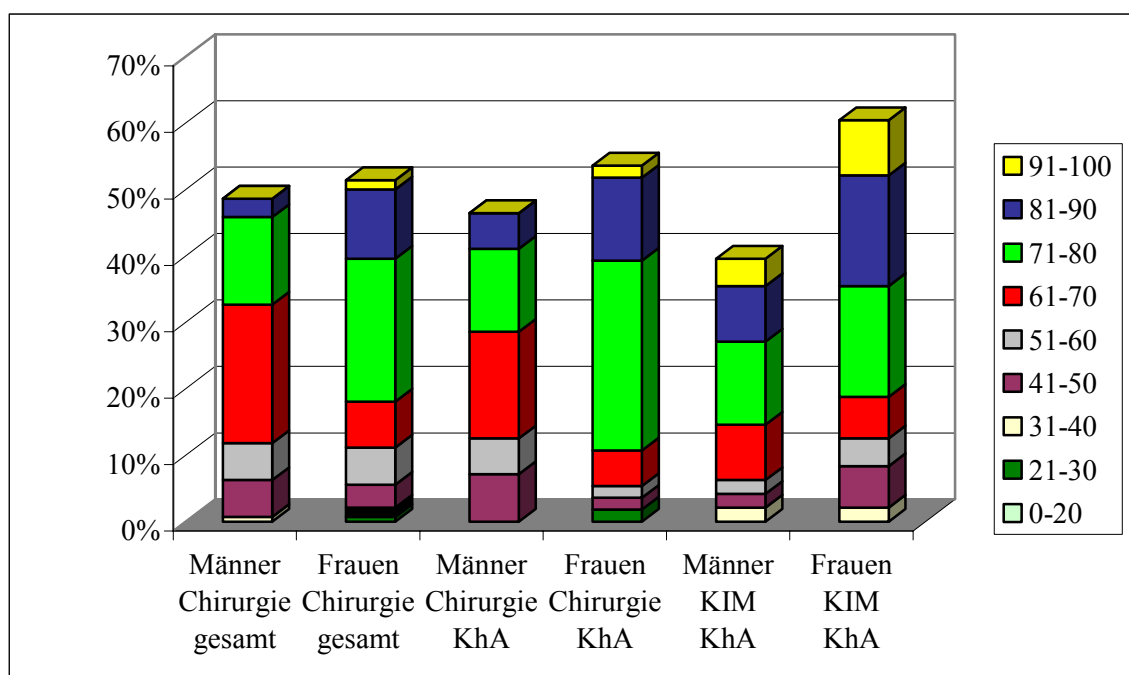


Abb. 11: Altersverteilung der einzelnen Patientenpopulationen in Chirurgie und Innerer Medizin

3.4. Einteilung der UAE

Insgesamt konnten bei den 144 Patienten der Chirurgie 202 UAE analysiert werden (36 der 144 Patienten hatten 2 UAE, 11 Patienten 3 UAE). Davon waren bei 56 Patienten insgesamt 70 UAE dafür verantwortlich, dass die Patienten in das Krankenhaus aufgenommen werden mussten.

In der Inneren Medizin konnten 51 UAE bei insgesamt 48 Patienten für die Krankenhausaufnahme verantwortlich gemacht werden.

Eine detaillierte Aufstellung der Diagnosen wurde entsprechend der von der WHO herausgegebenen Terminologie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Tab. 2 zusammengestellt. Zum Vergleich wurde auch ermittelt, wie häufig die einzelnen gastrointestinalen Diagnosen (GID) insgesamt bei den 471 Patienten der Chirurgie vorkamen (Tab. 2).

Tab. 2: Auflistung der gastrointestinalen Diagnosen

Diagnose	Anzahl der GID Chirurgie gesamt	Anzahl der UAE Chirurgie gesamt	Anzahl der UAE Chirurgie KhA	Anzahl der UAE KIM KhA
Ischämische Colitis	2	1	1	3
Colitis ulcerosa	1	0	0	0
Pseudomembranöse Enterocolitis	0	0	0	2
Gastroenteritis	0	0	0	1
Erosive Duodenitis	28	14	1	1
Enterocolitis	0	0	0	1
Gastritis	195	49	8	0
Chronisch atrophische Gastritis	12	5	0	0
Erosive Gastritis	40	16	2	0
Hämorrhagische Gastritis	8	5	0	0
Gastrointestinale Blutung	41	16	15	7
Bluterbrechen	4	2	2	0
Teerstuhl	3	0	0	0
Ulcus duodeni	23	7	3	4
Ulcus duodeni perforiert/penetriert	5	2	2	0
Ulcus duodeni blutend	25	13	10	9
Ulcus duodeni rezidivierend	2	0	0	0

Ulcus ventriculi	52	10	2	6
Ulcus ventriculi blutend	28	11	5	4
Ulcus ventriculi perforiert/penetriert	20	7	7	0
Ulcera im Ösophagus	5	1	0	0
Ulcus pepticum	6	2	1	0
Ulcus pepticum blutend	3	2	2	2
Ulcus pepticum rezidivierend	11	2	0	0
Ösophagitis	57	15	1	0
Ösophagusvarizenblutung	2	0	0	0
Darmpassagestörung	10	1	0	2
Diarrhoe	2	0	0	1
Erbrechen	6	4	1	5
Sodbrennen	1	0	0	0
Abdominalbeschwerden	5	1	1	2
Ulcera im Colon	1	1	1	0
Perforation des Colon	13	6	4	0
Gastroösophagealer Reflux	3	0	0	0
Morbus Crohn	6	0	0	0
Erosionen im Gastrointestinaltrakt	33	7	1	0
Barrettösophagus	14	2	0	0
Übelkeit	0	0	0	1
Gesamt	667	202	70	51

In der Chirurgie ließen sich 96,0 % der Fälle in 6 Diagnosegruppen (gastrointestinale Blutung, Ulcus, perforiertes Ulcus, Colonperforation, Entzündung und Erosion im Gastrointestinaltrakt) zusammenfassen. Bei Betrachtung aller chirurgischen UAE nahmen gastrointestinale Entzündungen mit 52,0 % den größten Teil ein.

Bei Patienten, deren UAE zur Krankenhausaufnahme führte, erwiesen sich gastrointestinale Blutungen mit 48,6 % als häufigstes Problem.

Auch bei Patienten der Inneren Medizin waren gastrointestinale Blutungen mit 43,1 % am häufigsten für die UAE-bedingten Klinikeinweisungen verantwortlich. Im

Gegensatz zu den Patienten der Chirurgie konnten hier nur 78,4 % der UAE den 6 Gruppen zugeordnet werden. 21,6 % der Fälle wurden aufgrund von Abdominalbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Darmpassagestörungen (zusammengefasst als Rest) stationär in die Innere Medizin aufgenommen.

Die einzelnen Häufigkeiten wurden in Tab. 3 und das zugehörige Diagramm in der Abb. 12 dargestellt.

Tab. 3: Zusammenfassung und Vergleich der Diagnosegruppen

	Chirurgie gesamt	Chirurgie - KhA	KIM - KhA
Gastrointestinale Blutung	21,7 %	48,6 %	43,1 %
Ulcus	11,3 %	10,0 %	19,6 %
Ulcus perforiert	4,5 %	12,9 %	0,0 %
Perforation Colon	3,0 %	5,6 %	0,0 %
Entzündung	52,0 %	18,6 %	15,7 %
Erosion	3,5 %	1,4 %	0,0 %
Rest	4,0 %	2,9 %	21,6 %
Gesamt	100,0 %	100,0 %	100,0 %

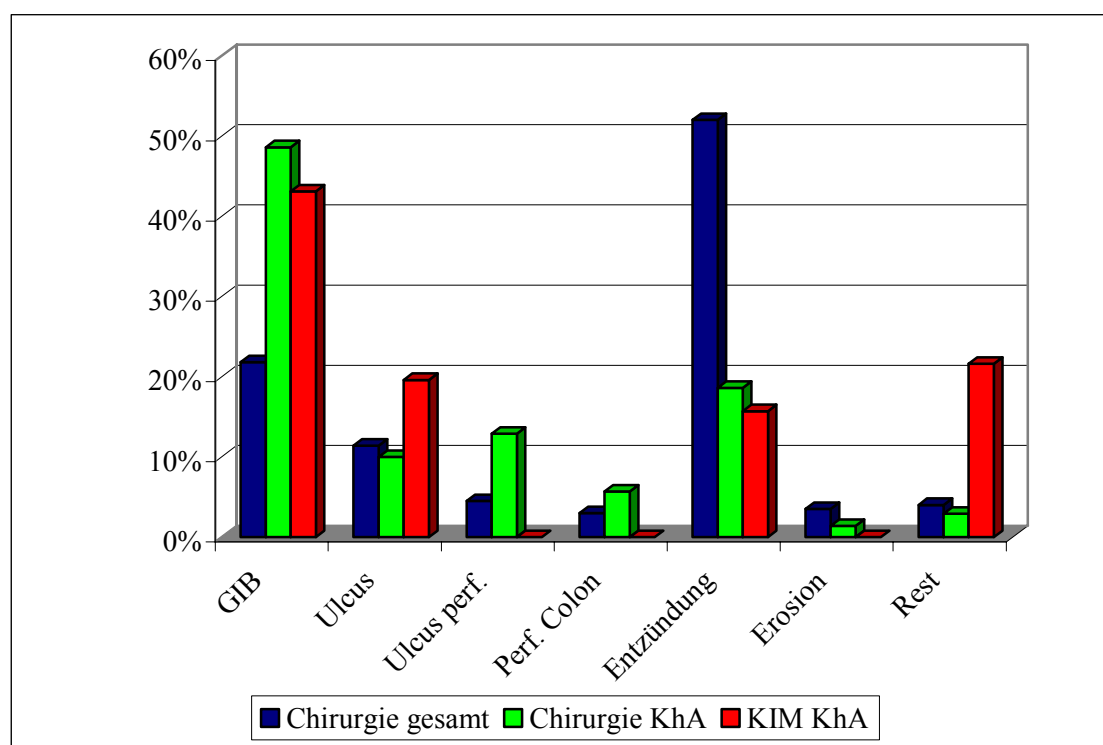


Abb. 12: Zusammenfassung der Diagnosen

3.5. Vermeidbarkeit

Nach der in der Methodik beschriebenen Beurteilung der Vermeidbarkeit ergab sich, dass von den 202 erfassten UAE in der Chirurgie 90 (44,6 %) vermeidbar gewesen wären. 112 UAE (55,4 %) waren nicht vermeidbar, da die Einnahme der UAE-verursachenden Medikamente ohne Einschränkung indiziert war, keine besser verträglichen Medikamente als Alternative zur Verfügung standen, alle Therapierichtlinien beachtet wurden und keine Dosierungs- oder Einnahmefehler auftraten.

Bei 78 UAE konnte trotz gründlicher Durchsicht der Patientenakten kein Hinweis darauf gefunden werden, dass die Einnahme des entsprechenden Medikamentes nötig gewesen wäre. In 10 Fällen war das Medikament eindeutig kontraindiziert. Weitere 8 Ereignisse wären wahrscheinlich vermeidbar gewesen, wenn die Dosierung des Medikamentes an die eingeschränkte Nierenfunktion des Patienten angepasst worden wäre. In einem Fall war der Quickwert, bzw. INR, nicht zur Kenntnis genommen worden. Bei 25 der unerwünschten Arzneimittelereignisse konnte der Verdacht geäußert werden, dass sie mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vermeidbar gewesen wären. Ein Patient missachtete die Verordnung des Arztes, so dass ein vermeidbarer unerwünschter Effekt auftrat (Abb. 13). Da in einigen Fällen mehrere Kriterien nicht beachtet wurden, ergaben sich für die 90 vermeidbaren Fälle insgesamt 123 Vermeidbarkeitsursachen.

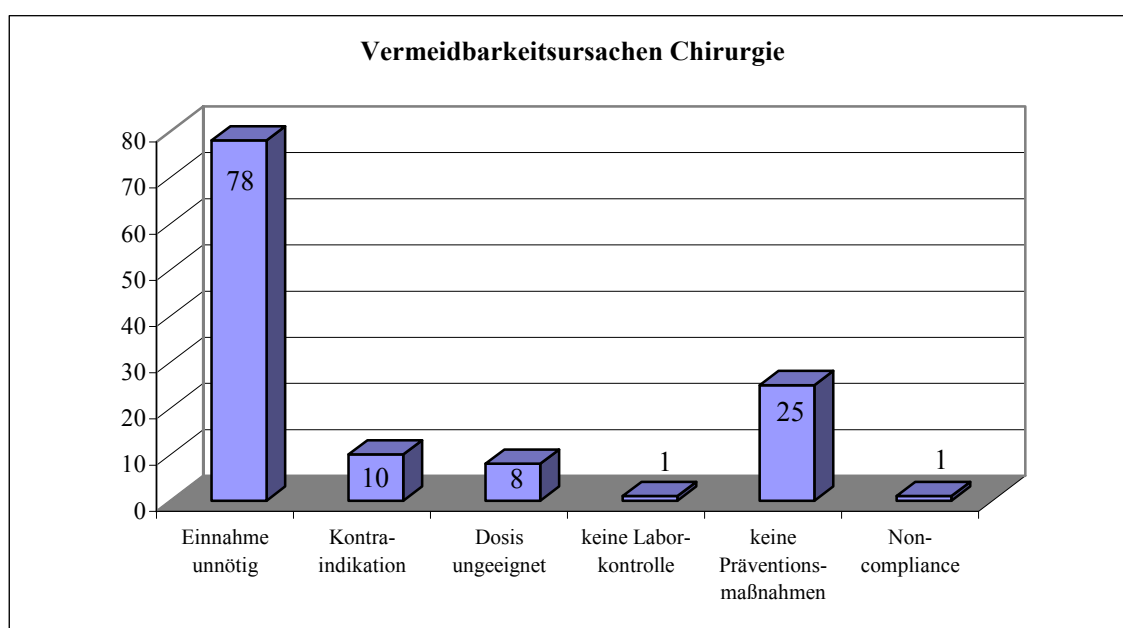


Abb. 13: Beurteilung der UAE in der Chirurgie nach ihrer Vermeidbarkeit

Bei den in der Chirurgie zur Krankenhausaufnahme führenden UAE war in 36 Fällen (51,4 %) das Ereignis vermeidbar und in 34 Fällen (48,6 %) nicht vermeidbar gewesen.

In der Klinik für Innere Medizin konnten 24 UAE (47,1%) als vermeidbar und 27 UAE (52,9 %) als nicht vermeidbar eingestuft werden.

Hier wurde in 4 Fällen nicht die notwendige Kontrolluntersuchung und in weiteren 4 Fällen keine Laborkontrolle durchgeführt. Bei 3 Patienten waren die jeweiligen Medikamente kontraindiziert, einmal war die Einnahme unnötig gewesen und 4 Patienten hätten ihr UAE vermeiden können, wenn sie auf eine Selbstmedikation verzichtet hätten. In 2 Fällen war eine Medikamentenüberdosierung Ursache für das UAE und siebenmal wurden keine Präventionsmaßnahmen durchgeführt, um ein UAE zu vermeiden (Abb. 14). Hier konnten in einem Fall zwei Vermeidbarkeitskriterien identifiziert werden, so dass 25 Vermeidbarkeitsursachen für die 24 vermeidbaren UAE dargestellt wurden.

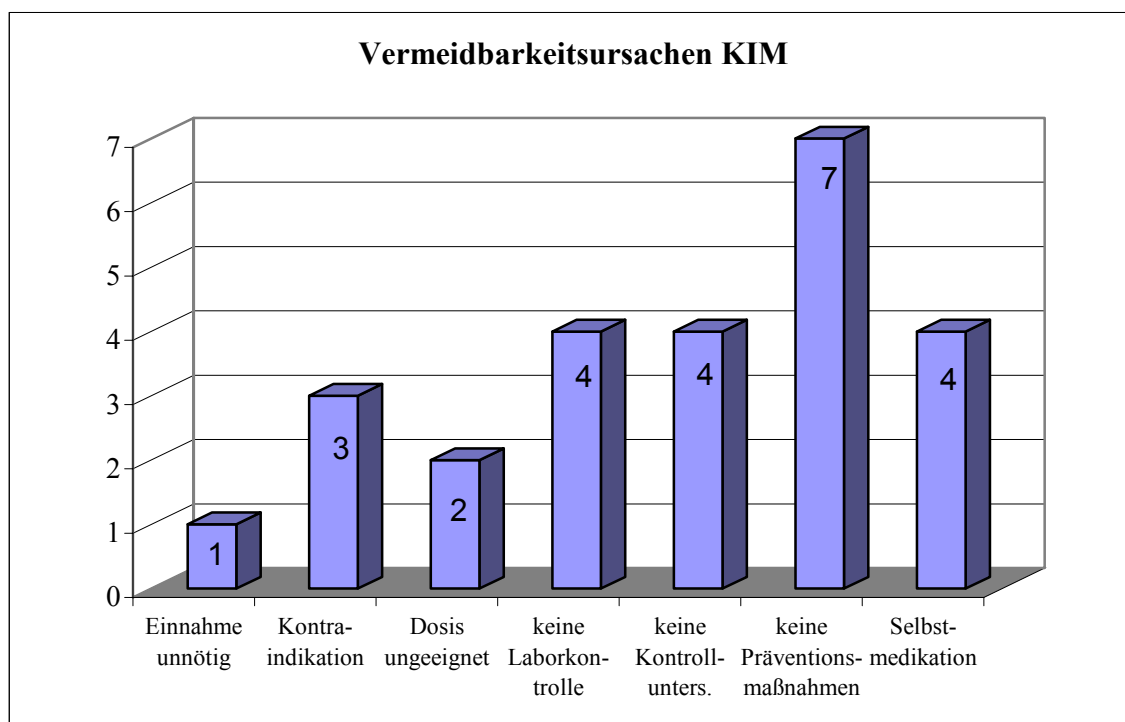


Abb. 14: Beurteilung der UAE in der KIM nach Vermeidbarkeitskriterien

Ein graphischer Vergleich der Vermeidbarkeitsverteilung in den einzelnen Patientengruppen wurde in Abb. 15 dargestellt.

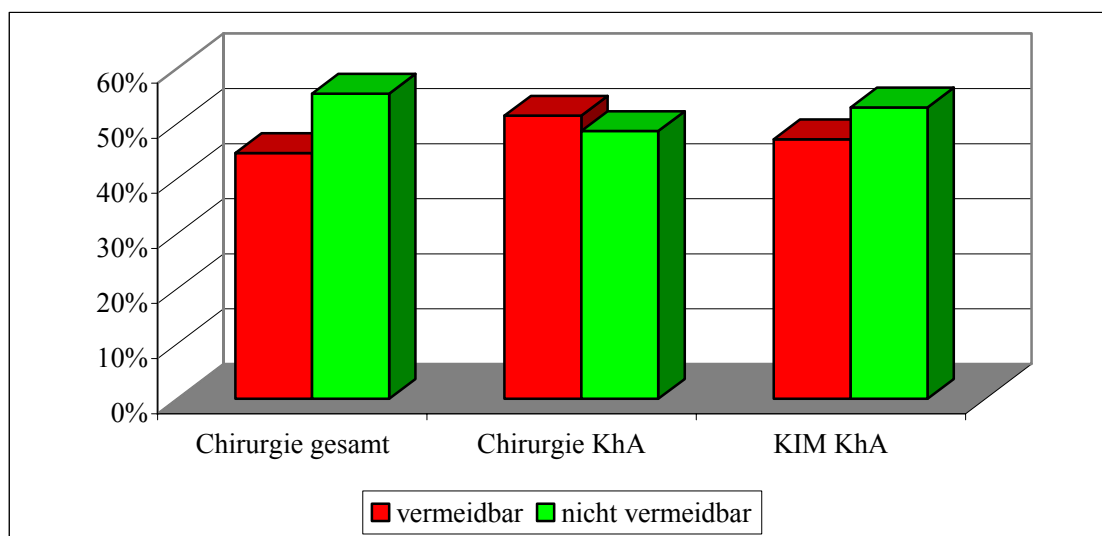


Abb. 15: Beurteilung der UAE nach ihrer Vermeidbarkeit

Bei den bereits in Kapitel 3.3 dargestellten Ergebnissen der Geschlechtsverteilung aller UAE-Patienten der Chirurgie ergab sich ein Männeranteil von 48,6 % und ein Frauenanteil von 51,4 %.

Betrachtete man die Geschlechtsverteilung getrennt für Patienten mit vermeidbaren und nicht vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignissen, zeigten sich einige Differenzen.

Bei nicht vermeidbaren UAE aller Chirurgiepatienten war der Männeranteil mit 53,5 % höher als der Frauenanteil mit 46,5 %. In der Patientengruppe, in der das UAE als vermeidbar identifiziert werden konnte, waren Männer zu einem Anteil von 41,4 % und Frauen zu einem Anteil von 58,6 % vertreten.

Der Teil der Patienten, bei denen das UAE zur Krankenhausaufnahme führte, zeigte eine ähnliche Verteilung. Hier waren bei vermeidbaren UAE 48,6 % der Patienten Männer und 51,4 % Frauen. Bei den nicht vermeidbaren UAE lag der Männeranteil bei 42,9 % und der der Frauen bei 57,1 %.

Patienten der Inneren Medizin zeigten gerade bei vermeidbaren UAE größere Unterschiede in der Geschlechtsverteilung. Nur 22,7 % der Patienten mit vermeidbaren UAE waren Männer, 77,3 % der Anteil der Frauen. Bei den nicht vermeidbaren UAE waren die Männer mit 53,8 % häufiger vertreten als die Frauen mit 46,2 % (Abb. 16).

Von den drei Patientengruppen war lediglich bei Patienten der Inneren Medizin der Unterschied signifikant, so dass man bei dieser Studiengruppe sicher sagen kann, dass vermeidbare UAE eher bei Frauen und nicht vermeidbare UAE bei Männern auftreten.

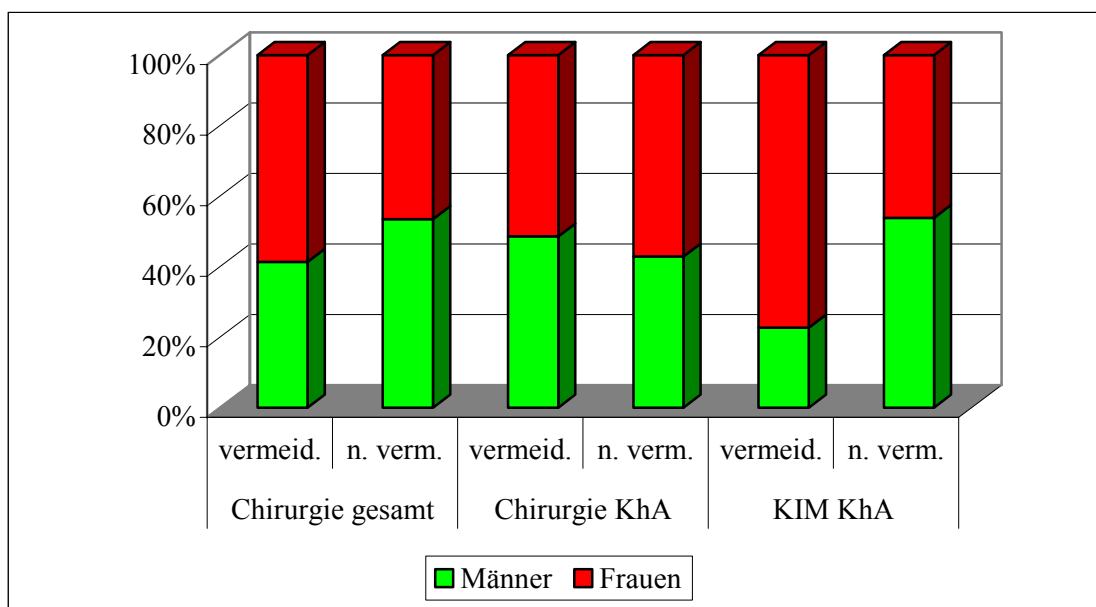


Abb. 16: Vergleich der Geschlechter zwischen vermeidbaren und nicht vermeidbaren UAE

In der Gruppe aller chirurgischen UAE-Patienten erwies sich das durchschnittliche Lebensalter der Frauen sowohl für vermeidbare UAE ($71,8 \pm 13,7$ Jahre) als auch für nicht vermeidbare UAE ($70,4 \pm 14,0$ Jahre) als sehr ähnlich. Dagegen tat sich bei Männern ein geringer Unterschied auf. Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten mit vermeidbaren UAE betrug $66,6 \pm 10,9$ Jahre, dasjenige der Patienten mit unvermeidbaren UAE lag bei $64,8 \pm 16,3$ Jahren. In der Abb. 17 lässt sich gut erkennen, dass sowohl männliche als auch weibliche Patienten mit vermeidbaren UAE älter sind als mit nicht vermeidbaren UAE.

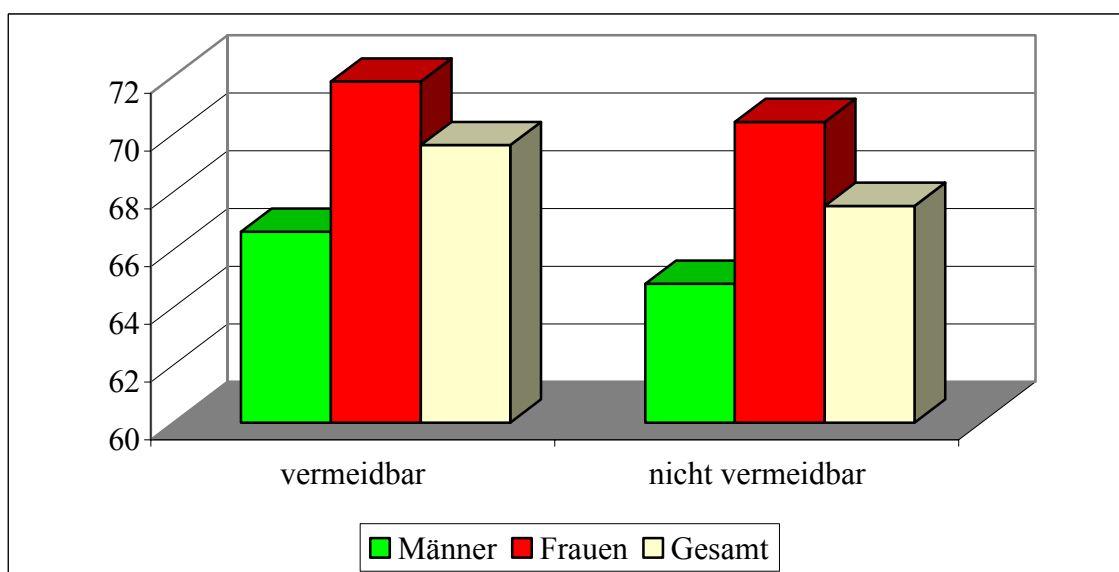


Abb.17: Vergleich von Lebensalter und Vermeidbarkeit in der Chirurgie

Die getrennte Beobachtung der Patienten von Chirurgie und Innerer Medizin, bei denen ein UAE die Ursache der Krankenhausaufnahme war, zeigte folgende Ergebnisse: bei Betrachtung aller Patienten ohne Unterteilung der Geschlechter erwiesen sich Patienten mit vermeidbaren UAE älter (mittleres Lebensalter: Chirurgie $70,4 \pm 14,3$ Jahre/ KIM $76,3 \pm 13,3$ Jahre) als Patienten mit nicht vermeidbaren UAE (Mittlerwert: Chirurgie $68,9 \pm 13,5$ Jahre/ KIM $70,4 \pm 17,6$ Jahre). Die geschlechtsspezifische Einteilung zeigte für Frauen, dass Vermeidbarkeit mit einem höheren Lebensalter korrelierte. In der Gruppe der Männer erwiesen sich Patienten mit nicht vermeidbaren UAE als geringfügig älter als Patienten mit vermeidbaren UAE. Besonders war diese Tendenz bei Patienten der Inneren Medizin zu verzeichnen (mittleres Lebensalter: nicht vermeidbar $72,1 \pm 16,9$ Jahre, vermeidbar $68,2 \pm 12,0$ Jahre).

In der Chirurgie waren Männer mit vermeidbaren UAE ungefähr gleich alt (Mittel: $67,2 \pm 12,7$ Jahre) wie Männer mit nicht vermeidbaren UAE (Mittel: $67,9 \pm 12,4$ Jahre). Diese Ergebnisse wurden in Abb. 18 graphisch veranschaulicht.

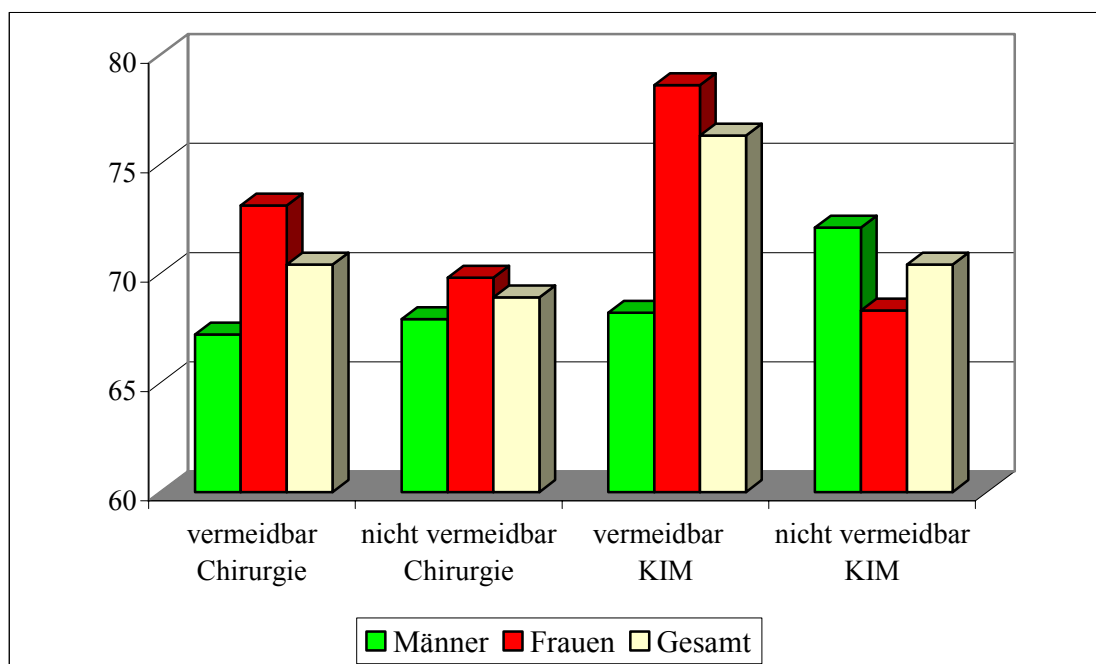


Abb. 18: Vergleich der Lebensalter der UAE-bedingten Krankenhausaufnahmen

Eine vergleichende Beurteilung der unterschiedlichen Diagnosen zwischen vermeidbaren UAE und nicht vermeidbaren UAE ließ sich auch hier wieder in 6 größere Kategorien zusammenfassen. Abb. 19 - 21 zeigen das Auftreten der Vermeidbarkeit innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen.

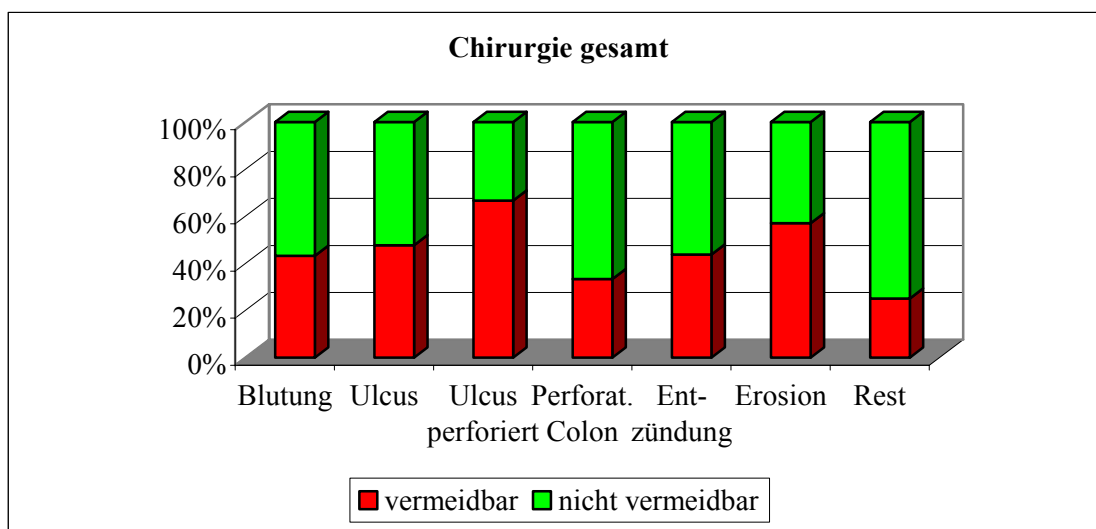


Abb. 19: Vermeidbarkeit bezüglich der Diagnosegruppen der Gruppe Chirurgie gesamt

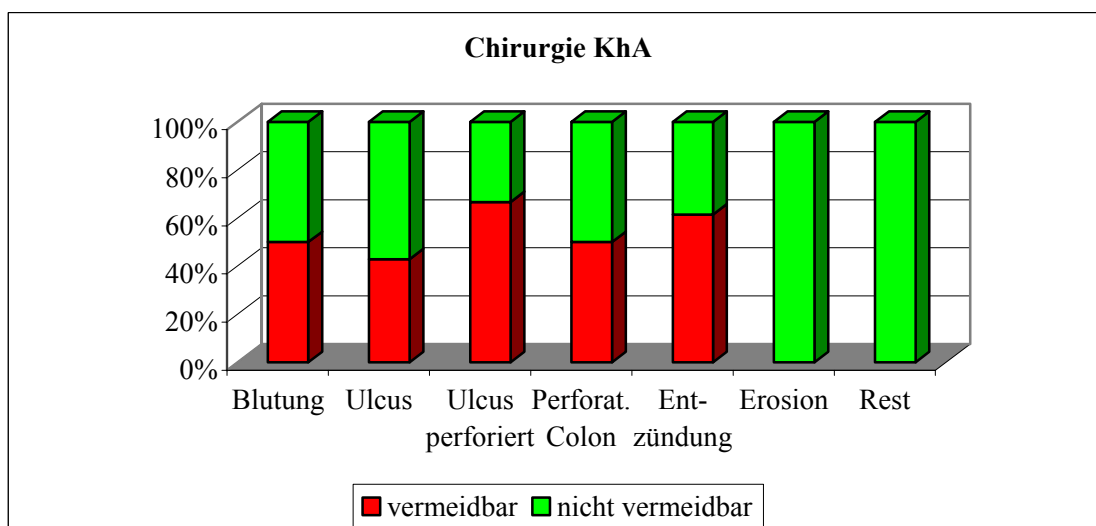


Abb. 20: Vermeidbarkeit bezüglich der Diagnosegruppen der Gruppe Chirurgie KhA

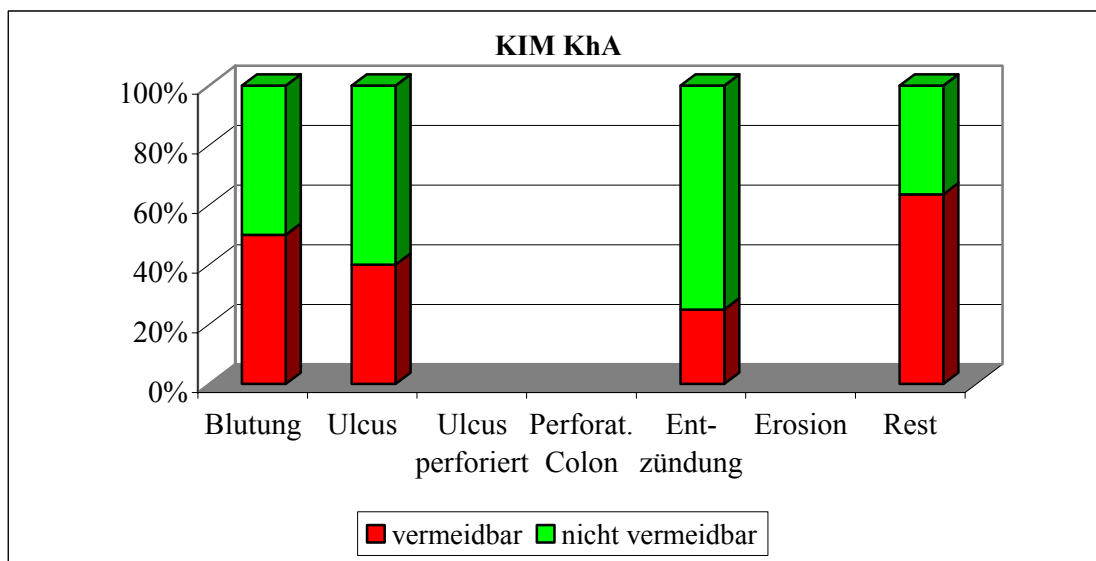


Abb. 21: Vermeidbarkeit bezüglich der Diagnosegruppen der Gruppe KIM KhA

Tab. 4 gibt noch einmal Aufschluss über die Diagnosenverteilung innerhalb der vermeidbaren und nicht vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelereignisse der einzelnen Studiengruppen.

Tab. 4: Vergleich der Diagnosen zwischen vermeidbaren UAE und nicht vermeidbaren UAE

Diagnose	UAE vermeidbar			UAE nicht vermeidbar		
	Chirurg. gesamt	Chirurg. KhA	KIM KhA	Chirurg. gesamt	Chirurg. KhA	KIM KhA
Gastrointestinale Blutung	21,1 %	47,2 %	45,8 %	22,3 %	50,0 %	40,8 %
Ulcus	12,2 %	8,3 %	16,7 %	10,7 %	11,8 %	22,2 %
Ulcus perforiert	6,7 %	16,7 %	0,0 %	2,7 %	8,8 %	0,0 %
Perforiertes Colon	2,2 %	5,6 %	0,0 %	3,6 %	5,9 %	0,0 %
Entzündung	51,2 %	22,2 %	8,3 %	52,7 %	14,7 %	22,2 %
Erosion	4,4 %	0,0 %	0,0 %	2,7 %	2,9 %	0,0 %
Rest	2,2 %	0,0 %	29,2 %	5,3 %	5,9 %	14,8 %
Gesamt	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

3.6. Schweregrad der UAE

Die Bestimmung des Schweregrades der UAE erfolgte nach Hartwig et al. 1992.

In der Chirurgie konzentrierte sich die Verteilung auf drei verschiedene Schweregrade. Bei 114 (56,5 %) aller UAE-Patienten der Chirurgie ergab sich der Level 2, bei dem zwar die Unterbrechung der Behandlung geboten war, aber keine Notwendigkeit für eine spezifische Behandlung bestand und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht beeinflusst wurde.

Im Gegensatz dazu, wurde in 77 Fällen (38,1 %) die Einweisung in die Klinik notwendig, bzw. der aus anderem Grund notwendige Krankenhausaufenthalt wurde verlängert (Level 4).

11 Patienten (5,4 %) verstarben infolge des unerwünschten Arzneimittelereignisses und wurden somit dem Level 7 zugeteilt.

Bei Patienten, deren UAE zur Krankenhausaufnahme führte, war sowohl in der Chirurgie als auch in der Inneren Medizin der Hauptanteil der unerwünschten Arzneimittelereignisse dem Level 4 zuzuordnen.

Über die Verteilung der einzelnen Schweregrade innerhalb der verschiedenen Patientengruppen von Chirurgie und Innerer Medizin gibt Abb. 22 Auskunft.

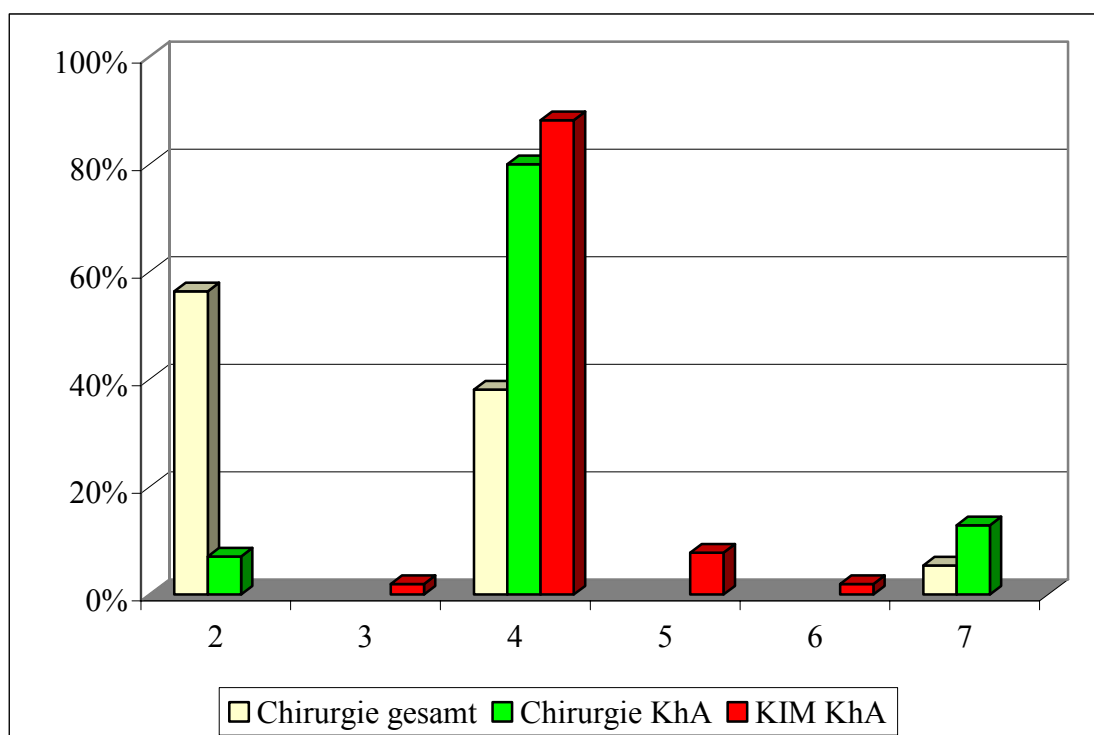


Abb. 22: Einteilung der Schweregrade

Eine differenzierte Betrachtung der Geschlechtsverteilung zeigte, dass bei fast allen Fällen, egal welchen Schweregrades, die Frauen in der Überzahl waren. Die Unterschiede waren jedoch nicht ausreichend groß, um dieses Verhältnis als signifikant zu betrachten. Bei unerwünschten Arzneimittelereignissen des Levels 2 überwog die Anzahl der Männer gegenüber den Frauen und machten einen Anteil von 80 % dieser Gruppe aus (Abb. 23). In dieser Gruppe war allerdings die Patientenzahl zu gering, um das Übergewicht der Männer als signifikant zu bestätigen.

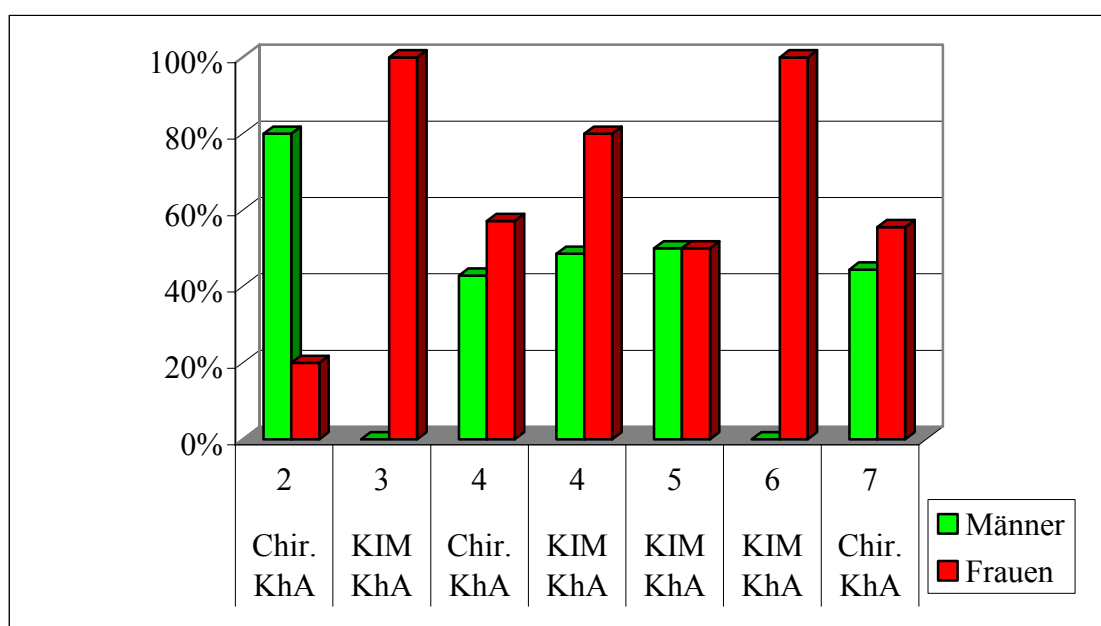


Abb. 23: Geschlechtsverteilung der einzelnen Schweregrade

Eine Unterteilung der Schweregrade nach der Vermeidbarkeit zeigte im Allgemeinen keine Auffälligkeiten. Lediglich bei unerwünschten Arzneimittelereignissen des Levels 2 war der Hauptteil der Ereignisse nicht vermeidbar gewesen. UAE des Levels 2, die zur Krankenhausaufnahme führten waren ausnahmslos nicht vermeidbar. UAE der Level 4 - 7 zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Vermeidbarkeit.

Die Betrachtung der Diagnosenverteilung zeigte erwartungsgemäß die Tendenz, dass die leichteren Schweregrade besonders von Entzündungen und Ulcera geprägt waren. Blutungen und Perforationen jedoch mussten aufgrund ihrer meist schwerwiegenden Konsequenzen den höheren Levels zugeordnet werden. In Abb. 24 wurden die Verteilungen der einzelnen Diagnosegruppen bezüglich der verschiedenen Schweregrade dargestellt. Bei Patienten der Inneren Medizin ließ sich im Vergleich zu den chirurgischen Gruppen erkennen, dass sich die unerwünschten Arzneimittelereignisse auf eine geringere Anzahl verschiedener Diagnosegruppen beschränkten. Es waren ausschließlich gastrointestinale Blutungen, die zu dauerhaften Schäden der Patienten führten (Level 6). Intensivpflegebedürftig (Level 5) waren auch zum größten Teil Patienten, deren unerwünschtes Arzneimittelereignis eine gastrointestinale Blutung war. Zum Teil mussten aber auch Patienten mit starkem Erbrechen oder Diarrhoe auf der Intensivstation behandelt werden. Auch dem

Schweregrad 3 waren alleinig gastrointestinale Ulcera unterzuordnen. Level 4 unterteilte sich zu 40,1 % in Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, 19,9 % Ulcus-Patienten, 17,8 % Entzündungen und zu 22,2 % in Diagnosen wie Abdominalbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe. Hier sei hervorzuheben, dass sich die Entzündungen der internistischen Patienten eher im akuten Zustand befanden, wogegen Entzündungen chirurgischer Patienten vorrangig einen chronischen Verlauf nahmen. Die Verteilung der Patienten der Chirurgie zeigte sich vielfältiger, da die typisch chirurgischen Diagnosen, wie z. B. Perforationen einen zusätzlichen Anteil einnahmen. Besonders Level 7 (UAE mit tödlichem Ausgang) war von Patienten mit Perforationen geprägt (Abb. 24).

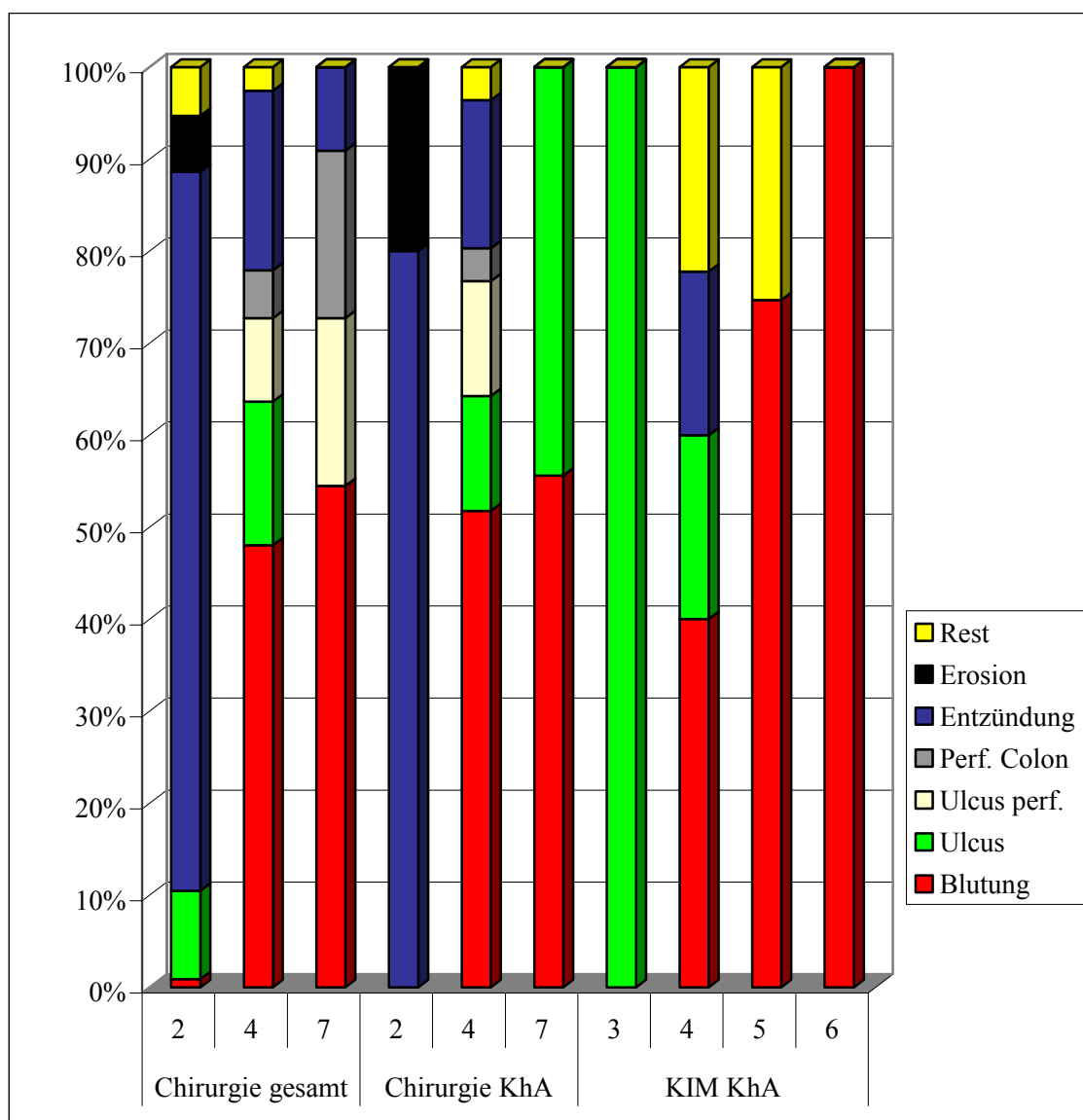


Abb. 24: Einteilung der Schweregrade nach Diagnosegruppen

3.7. UAE-Typ

Alle 202 Ereignisse in der Chirurgie konnten dem Typ A zugeordnet werden, was entsprechend der Typisierung nach Rawlins bedeutet, dass alle Fälle qualitativ normal, aber quantitativ abnorm verliefen. Es gab keine Typ-B-Reaktion, die als bizarr und scheinbar ohne Beziehung zur normalen pharmakologischen Wirkung des Medikamentes beschrieben wurde.

Bei Patienten der Inneren Medizin konnte bei 48 UAE (94,1 %) eine Typ-A-Reaktion festgestellt werden. 3 UAE (5,9 %) wurden der Typ-B-Reaktion zugeordnet.

3.8. Ausgang des UAE

Mangels beweisgebender Dokumentation und fehlender Möglichkeit zur Verlaufsbeobachtung, konnte bei den Patienten der Chirurgie meist nicht mehr beurteilt werden, ob der Normalzustand bei Entlassung des Patienten wieder hergestellt war oder nicht. 11 Patienten mit 16 UAE (7,9 % der UAE) waren während des Klinikaufenthaltes in der Chirurgie verstorben. In einem Fall wurde bei Entlassung das unerwünschte Arzneimittelereignis als noch nicht wieder hergestellt eingestuft. Bei den restlichen 132 Patienten mussten 185 UAE (91,6 %) wegen oben genannter Gründe in die Kategorie „Ausgang unbekannt“ eingeordnet werden.

Bei den UAE, die zur Krankenhausaufnahme führten, waren 61 Fälle (87,1 %) nicht beurteilbar und 9 UAE (12,9 %) nahmen einen tödlichen Ausgang.

In der Inneren Medizin konnte der Ausgang der UAE durch die prospektive Erhebung besser eingeschätzt werden. In 31 Fällen (60,8 %) war bei Entlassung aus dem Krankenhaus der Normalzustand des Patienten wieder hergestellt, in 3 Fällen (5,9 %) war er noch nicht wieder hergestellt. Hier blieb bei 17 UAE (33,3 %) der Ausgang unbekannt.

3.9. Medikamente und Wirkstoffe

3.9.1. Medikamenteneinnahme

Insgesamt wurden von den 144 UAE-Patienten der Chirurgie 856 Medikamente eingenommen. Der Mittelwert lag bei $5,9 \pm 2,9$ Medikamenten, der Median bei 6 Arzneimitteln pro Tag. 9 Patienten (6,3 %) gaben bei der Medikamentenanamnese an,

regelmäßig nur ein Medikament einzunehmen. Der Höchstwert lag bei einem Patienten, der 15 Medikamente einnahm.

Die Patienten, die aufgrund ihres UAE in die chirurgische Klinik eingewiesen wurden, nahmen insgesamt 274 Medikamente ein. Im Durchschnitt waren das $4,9 \pm 2,9$ Arzneimittel pro Patient, der Median lag bei 4 Medikamenten.

Von den Patienten der Vergleichsgruppe der Inneren Medizin wurden 238 Arzneimittel eingenommen, das entsprach einem Mittelwert von $5,0 \pm 2,7$ und einem Median von 4,5 Medikamenten pro Patient.

Ein Vergleich der jeweils eingenommenen Anzahl von Medikamenten in den einzelnen Studienpopulationen wurde in Abb. 25 dargestellt.

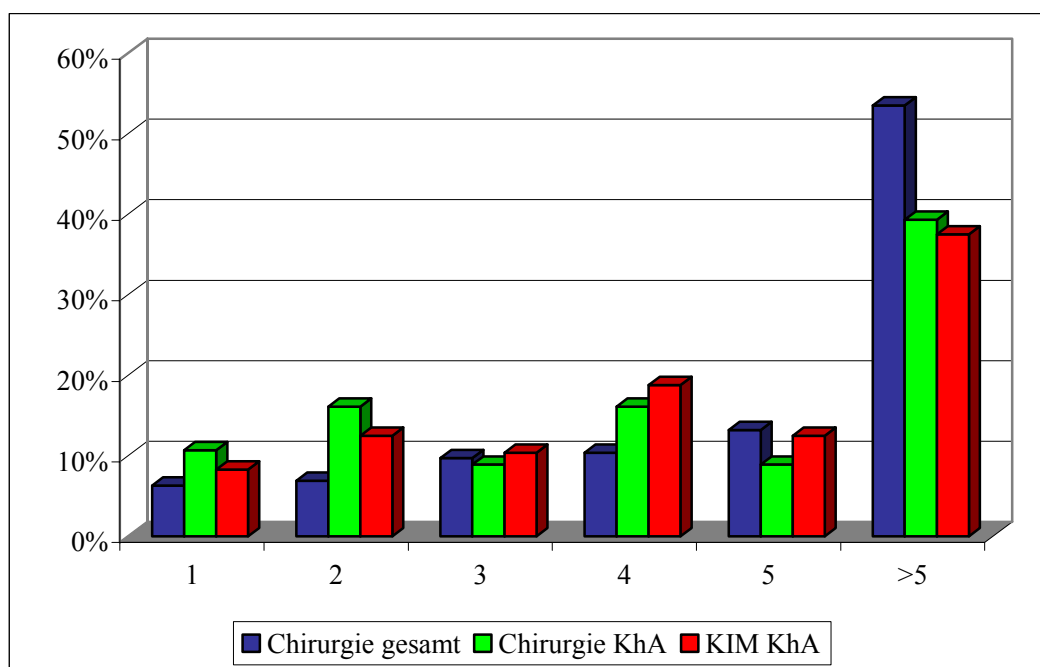


Abb. 25: Anzahl der eingenommenen Medikamente

Abb. 26 gibt eine Übersicht über die unterschiedliche Anzahl der eingenommenen Medikamente bei Männern und Frauen. In allen Vergleichsgruppen zeigte sich, dass mehr Männer als Frauen nur ein oder zwei Medikamente pro Tag einnahmen. Dagegen gab es mehr Frauen als Männer, die pro Tag mehr als fünf Arzneimittel zu sich nahmen. In der Inneren Medizin waren diese Differenzen wesentlich größer ausgeprägt als bei den Patienten der Chirurgie.

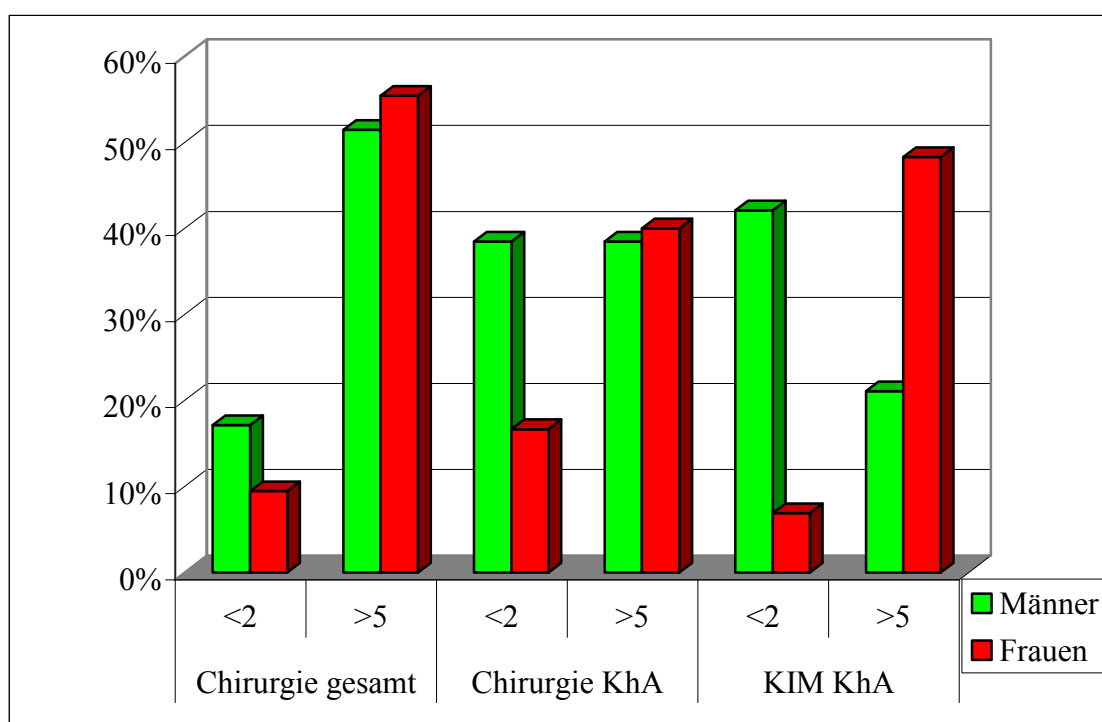


Abb. 26: Geschlechtsdifferenzierung der Medikamentenanzahl

3.9.2. Primäre Kausalitätsanalyse

Hierbei erfolgte für alle eingenommenen Medikamente, wie in der Methodik beschrieben, eine ausführliche Analyse mit Hilfe vorliegender Datenbanken und somit die Prüfung, ob sich hinter den einzelnen Diagnosen unerwünschte Arzneimittelereignisse verbergen oder nicht.

Auf diese Weise wurden insgesamt 269 Arzneimittel für die 202 gastrointestinalen UAE in der Chirurgie verantwortlich gemacht. Das waren 31,4 % der von diesen Patienten eingenommenen Medikamente.

103 Medikamente haben die Krankenhausaufnahme dieser Patienten verursacht. Das entsprach 37,6 % der von dieser Patientengruppe eingenommenen Arzneimitteln.

In der Inneren Medizin konnten 72 Medikamente erfasst werden, aufgrund derer die Patienten in die Klinik aufgenommen wurden. Hier lag der Anteil bei 30,3 % der eingenommenen Medikamente.

3.9.3. Sekundäre Kausalitätsanalyse

Die primär verdächtigten Medikamente wurden nun der sekundären Kausalitätsanalyse unterzogen. Bégaud et al. entwarfen 1985 ein Schema, wonach die Beurteilung erfolgte (siehe Anlage 5).

34 Medikamente (12,6 %) aller chirurgischen UAE-Patienten waren zweifelhaft (I1), 218 (81,1 %) möglicherweise (I2) und 17 (6,3 %) wahrscheinlich (I3) für die jeweiligen unerwünschten Arzneimittelereignisse verantwortlich.

Medikamente der Patienten, deren UAE die Ursache des Krankenhausaufenthaltes waren, zeigten bei der sekundären Kausalitätsanalyse folgendes Ergebnis: 7 Medikamente (6,8 %) waren zweifelhaft, 70 (68,0 %) möglicherweise und 26 (25,2 %) wahrscheinlich ursächlich für die unerwünschten Arzneimittelereignisse.

Die Ergebnisse der Arzneimittelanalyse bei Patienten der Inneren Medizin wiesen erhebliche Unterschiede auf. Hier konnten 16 Medikamente (22,2 %) als möglich, 45 (62,5 %) als wahrscheinlich und 11 (15,3 %) als sehr wahrscheinlich für verantwortlich erklärt werden. In Abb. 27 ist diese Verschiebung deutlich zu erkennen.

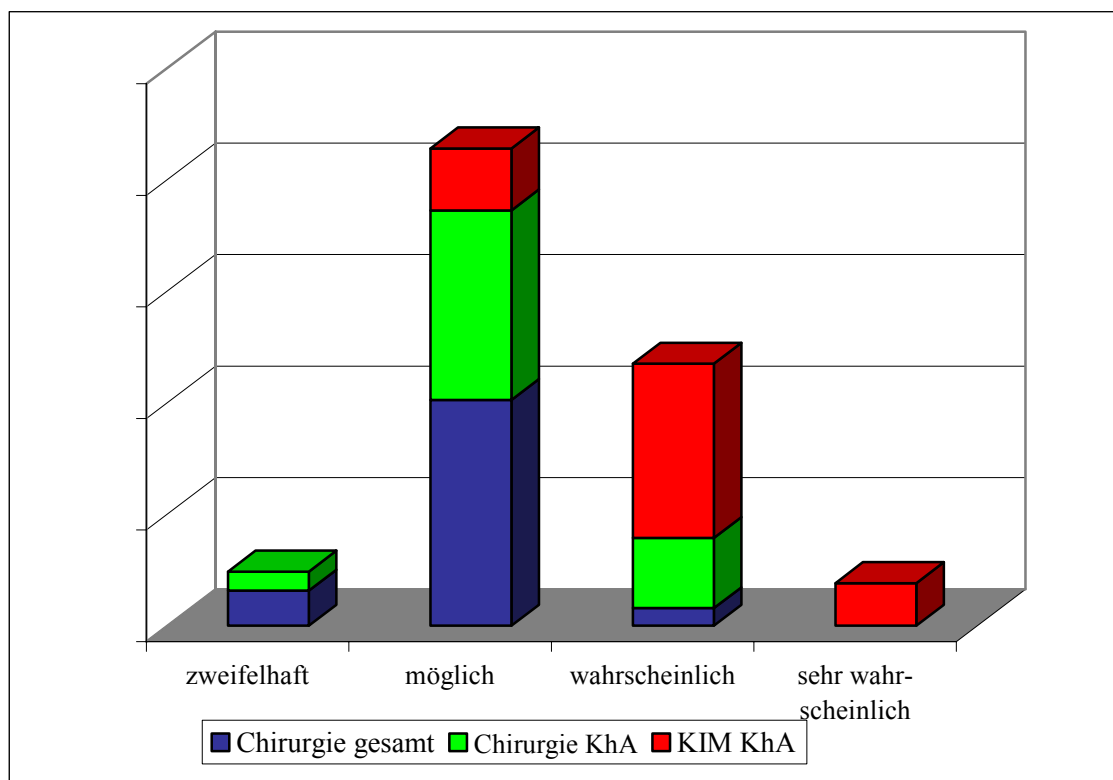


Abb. 27: Ergebnisse der sekundären Kausalitätsanalyse

3.9.4. Wirkstoffe

Die mit Abstand am häufigsten für unerwünschte Arzneimittelereignisse in Frage kommenden Medikamente waren die Acetylsalicylsäure und andere Nichtsteroidale Antirheumatika.

In der Chirurgie machte ASS einen Anteil von 39,0 % der beteiligten Medikamente aus, andere NSAR waren zu 18,6 % vertreten.

In der Gruppe, wo das UAE Grund der Krankenhausaufnahme in der Chirurgie war, waren ASS mit 35,0 % und andere NSAR mit 28,2 % aller eingenommenen Medikamente beteiligt.

Bei Patienten der Inneren Medizin waren NSAR mit 34,7 % aller verantwortlichen Medikamente etwas häufiger Ursache des unerwünschten Arzneimittelereignisses als ASS mit 22,2 %.

Die am nächsthäufigsten vertretenen ursächlichen Arzneimittel waren Antithrombosemittel mit den Wirkstoffen Phenprocoumon, Clopidogrel und Ticlopidin (Chirurgie gesamt 12,3 %; Chirurgie KhA 16,5 % und KIM KhA 11,5 %) gefolgt von Glucocorticoiden (Chirurgie gesamt 10,0 %; Chirurgie KhA 6,8 %; KIM KhA 4,2 %).

Des Weiteren waren in beiden Kliniken Immunsuppressiva häufig für unerwünschte Arzneimittelereignisse verantwortlich.

Der Aldosteronantagonist Spironolacton war ein Wirkstoff, der speziell bei Patienten der Chirurgie mehrfach ein unerwünschtes Arzneimittelereignis verursachte (Chirurgie gesamt 4,8 %; Chirurgie KhA 7,8 %).

Dagegen gehörten Antibiotika (KIM 9,7 %) und Digitalisglykoside (KIM 8,3 %) zu den Medikamenten, die vorrangig bei Patienten der Inneren Medizin für einen beträchtlichen Teil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich waren (Abb. 28).

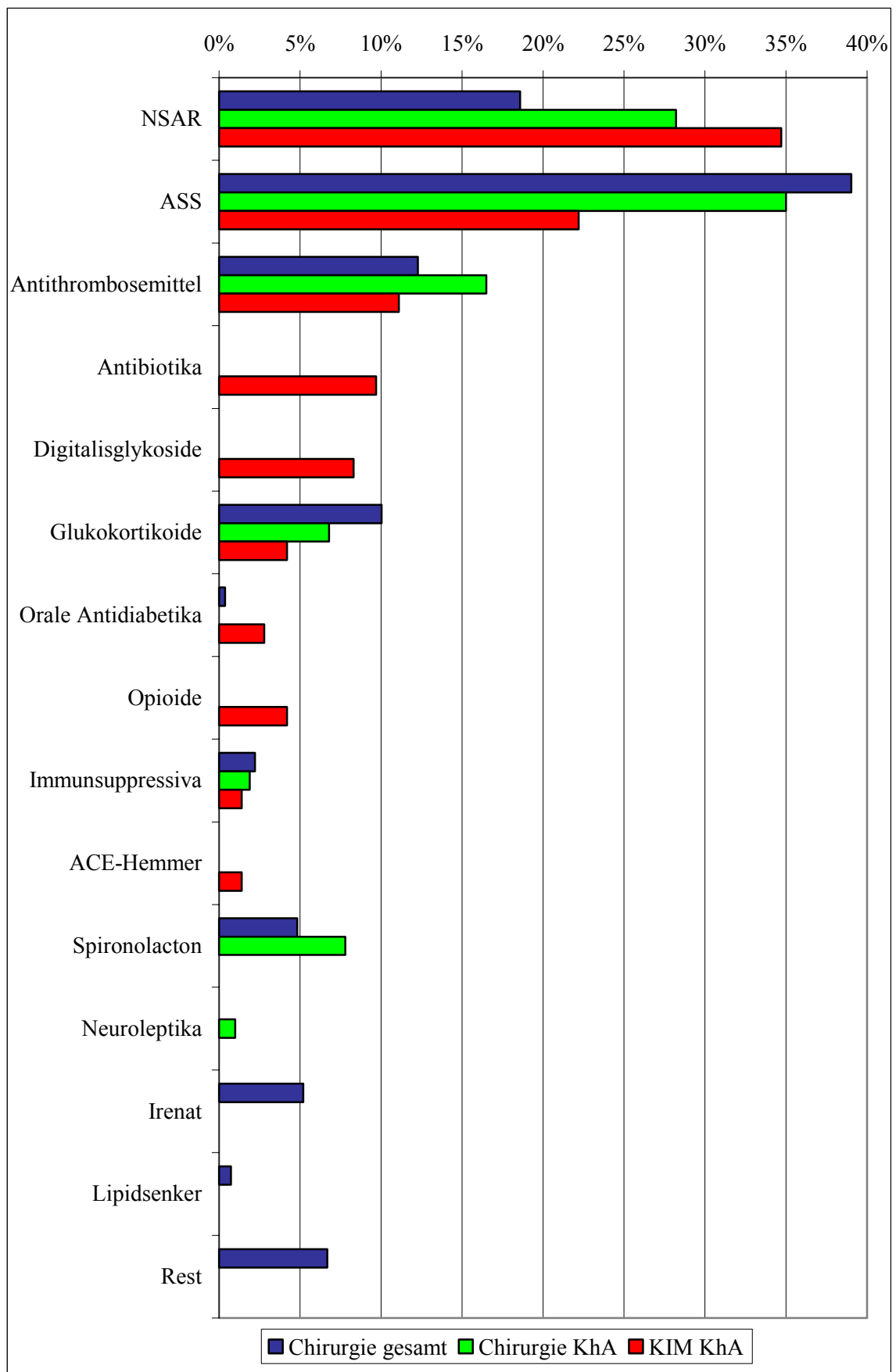


Abb. 28: Verteilung der für die UAE ursächlichen Medikamente

4. Diskussion

4.1. Bedeutung der Erfassung von UAE

Das Problem von unerwünschten Arzneimittelereignissen hat in den letzten Jahrzehnten nicht an Bedeutung verloren, sondern bleibt ein aktuelles Thema, das weltweit breite Kreise des Gesundheitswesens, der Wissenschaft und Politik und die allgemeine Bevölkerung beschäftigt.

Zwar ist im Verhältnis zum Arzneimittelverbrauch die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelereignisse im Allgemeinen klein (Hallas, 1996), aber dennoch birgt jede Einnahme eines Medikamentes die Gefahr in sich, dass neben den erwünschten Effekten auch unerwünschte Ereignisse eintreten können. Häufig sind sie leichtgradig und gut tolerabel, sie können aber auch lebensbedrohlich werden oder gar zum Tod führen. Einige Medikamentennebenwirkungen sind unvermeidbar und treten auch bei größter Sorgfalt auf. Eine große Zahl der unerwünschten Arzneimittelereignisse ist dennoch zu vermeiden (Schumock und Thornton, 1992).

Neben der daraus resultierenden Gefährdung des Patienten, dessen Sicherheit immer an erster Stelle stehen sollte, ergeben sich zusätzliche Kosten, die durch kompetenten und sorgsamem Umgang sowohl von allen im Gesundheitswesen tätigen Mitarbeitern, als auch der Patienten reduziert werden können.

Zahlreiche Studien zeigen, dass Krankenhausaufenthalte häufig durch unerwünschte Arzneimittelereignisse bedingt sind oder aber die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus aus diesem Grunde verlängert wird (Classen et al., 1997).

Göttler et al. schätzten 1997 anhand einer Studie, dass allein die direkten Kosten von UAE-bedingten Krankenhausaufenthalten auf internistischen Stationen jährlich umgerechnet 525 Mio. € betragen. Bei der gleichzeitig ermittelten durchschnittlichen Vermeidbarkeit von 30 % kamen sie zu dem Ergebnis, dass somit pro Jahr umgerechnet ca. 175 Mio. € eingespart werden könnten. Von dieser Berechnung sind alle indirekten Kosten ausgeschlossen, wobei weder Kosten von UAE berücksichtigt wurden, die während des Krankenhausaufenthaltes auftreten, noch von UAE, die ambulant behandelt werden (Göttler et al., 1997).

Auch in anderen Ländern wurden in mehreren Studien die aus unerwünschten Arzneimittelereignissen resultierenden Kosten ermittelt. Einer amerikanischen Studie

zufolge wird in den USA mehr Geld für unerwünschte Arzneimittelereignisse ausgegeben als für die Therapie von kardiovaskulären Krankheiten oder des Diabetes mellitus (Johnsons and Bootman, 1995).

Besonders in der heutigen gesundheitspolitischen Situation ist es notwendig, Wege zu finden, wo Kosten reduziert werden können, ohne die Qualität der Krankenversorgung zu mindern. Ein wichtiger und lohnenswerter Ansatzpunkt hierfür ist die Vermeidung und/ oder möglichst frühzeitige Erkennung unerwünschter Arzneimittelereignisse. Somit kann die Qualität der Gesundheitsversorgung gesteigert und gleichzeitig die Kosten erheblich eingeschränkt werden.

Im Laufe der nächsten Jahre wird dieses gesundheitspolitisch relevante Problem immer mehr an Bedeutung gewinnen, da einerseits die finanziellen Ressourcen knapper werden und andererseits der Anteil betagter und polymorbider Patienten, die besonders durch unerwünschte Arzneimittelereignisse gefährdet sind, steigt (Lepori et al., 1999).

Die Notwendigkeit der Qualitätssicherung und -verbesserung rechtfertigt die Forschung zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelereignissen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Meldungen und Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelereignissen wichtig sind. Zum einen können durch sie Signale ermittelt werden, deren Beachtung eine frühzeitige Intervention bei unerwünschten Arzneimittelereignissen ermöglicht und zum anderen werden durch ausführliche Beurteilungen Schwerpunkte erkannt, deren besondere Berücksichtigung einen Beitrag zur Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelereignissen liefern kann. Außerdem kann durch eine gute Berichterstattung die Aufmerksamkeit auf neue Gefahren gesetzt und neu zu befolgende Regeln können empfohlen werden.

4.2. Methoden zur Erfassung von UAE

Zur Erhebung von unerwünschten Arzneimittelereignissen existieren unterschiedliche Methoden. Das System der Spontanberichterfassung zählt zu den ältesten Ansätzen der Identifizierung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Alvarez-Requejo et al., 1998; Helal, 1998).

Leider identifiziert die freiwillige Berichterstattung aber nur einen geringen Teil der unerwünschten Arzneimittelereignisse. Die Nutzung der aus dieser Methode

resultierenden Inzidenzberichte kann zu signifikanten Fehlern bei der Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelereignissen führen (Cullen et al., 1995).

Moride et al. führten 1997 in einer Studie eine quantitative Beurteilung der Underreportingrate durch, wo gezeigt wurde, dass selbst in einem relativ gut funktionierenden Pharmakovigilance-System wie in Frankreich viele UAE-Meldungen dem Underreporting zum Opfer fallen. Speziell unerwünschte Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes waren von diesem Phänomen betroffen. Während zum Beispiel im Erfassungszeitraum keine gastrointestinalen Blutungen durch das Spontanberichtssystem gemeldet wurden, nahmen sie nach einer systematischen Umfrage fast ein Viertel aller erhobenen UAE ein. Auch eine spanische Studie führte zu dem Ergebnis, dass sich im Bereich des Gastrointestinaltraktes die größten Differenzen zwischen freiwilliger Spontanberichterstattung und systematischer Umfrage ergaben (Alvarez-Requejo et al., 1998).

Gründe für die besonders hohe Underreportingrate im Bereich des Gastrointestinaltraktes wären zum einen, dass das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen häufig als nebensächlich gesehen und somit nicht gemeldet werden und zum anderen, dass auch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel gastrointestinale Blutungen oder Perforationen, meist durch für diese Ereignisse bekannte Medikamente verursacht werden (ASS und andere NSAR, Corticosteroide) und somit deren Meldungen oft nicht als notwendig betrachtet werden (Moride et al., 1997).

Das Problem der unvollständigen Erfassung unerwünschter Arzneimittelereignisse ist bekannt. Um die Anzahl der erfassten Verdachtsfälle zu erhöhen, kommen mehrere Möglichkeiten in Frage.

Ansatzpunkte hierfür gibt es innerhalb der Spontanberichterfassung oder aber auch in der Erweiterung und Veränderung dieser Erfassungsmethode.

Ein Weg zur Verminderung des Underreporting ist die gezielte und kontinuierliche Schulung des meldenden Personals. Mehrere Studien haben gezeigt, dass fachliche und organisatorische Aufklärung, sowie Vereinfachung des Meldevorganges die Anzahl der Berichte um ein Vielfaches erhöhen (WHO Tech Rep, 1972; Piper und Mathias, 1986; Vorce-West et al., 1989; McGettigan et al. 1997).

Eine weitere Möglichkeit wäre die Einbeziehung eines größeren Personenkreises, der zur Meldung berechtigt ist. Speziell Krankenschwestern und Pfleger sind bisher nur in

wenigen Ländern zur Meldung unerwünschter Arzneimittelereignisse befugt. Erst kürzlich hat eine englische Studie bewiesen, dass die Berichterstattung von Seiten des Pflegepersonals qualitativ genauso wertvoll ist wie die der Ärzte (Morrison-Griffith et al., 2003).

Eine andere Erfassungsmethode wäre, sämtliche Akten aller in einem bestimmten Zeitraum aufgenommenen Patienten rückwirkend auf unerwünschte Arzneimittelereignisse zu überprüfen. Bordet et al. beschrieben 2001 die retrospektive Erfassung als eine Methode, durch die präzise Inzidenzraten von unerwünschten Arzneimittelereignissen erhoben werden können. Diese Art der retrospektiven Datenerfassung wurde in dieser Arbeit für die Ermittlung der Fälle der Klinik für Chirurgie benutzt.

Schumock et al. (1991) dagegen zeigten in einem Vergleich von prospektiver und retrospektiver Erfassung, dass wesentlich weniger Fälle durch die retrospektive Methode aufgedeckt werden. Der Grund hierfür kann aber an der Vorgehensweise liegen, bei der die Verdachtsfälle nur anhand von Triggerdiagnosen der Entlassungsbögen ermittelt werden. Um diesem Problem der Untererfassung entgegenzuwirken, wurde für unsere Arbeit eine vollständige Durchsicht aller Akten der im Erfassungszeitraum aufgenommenen Patienten vorgenommen. Jedoch war auch hier ein gewisser Anteil nicht erfasster Fälle unvermeidbar, da Daten mehrfach ungenau oder unvollständig dokumentiert wurden. Aus diesem Grund waren in unserer Studie 16,1 % der Krankenhausaufnahmen nicht beurteilbar. Besonders die Medikamentenanamnese wurde häufig während des Krankenhausaufenthaltes nicht erhoben. Deshalb konnte bei weiteren 3,8 % der Patienten keine Beurteilung durchgeführt werden. Mehrfach waren handschriftliche Einträge schwer lesbar oder gar nicht zu identifizieren und einige Akten waren nicht zugänglich, da sie verborgt wurden oder ihre Aufbewahrung im Privatarchiv erfolgte. Ein weiteres Problem stellte die häufig zeitlich nicht relevant erhobene Medikamentenanamnese dar. Wurde z. B. die Diagnose des gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelereignisses bereits ambulant kurz vor Krankenhauseinweisung gestellt, war die Medikation meist bereits vor Klinikaufnahme umgestellt und der zeitliche Zusammenhang zwischen Medikament und UAE nicht eindeutig zu beweisen. Manchmal wurden die Patienten aus anderen Kliniken verlegt und die Akten beschränkten sich auf die Dokumentation der Verlegungsmedikation.

Im Allgemeinen erfordert die retrospektive Datenerfassung jedoch einen großen Zeitaufwand und ist deshalb als dauerhafte Methode zur Ermittlung unerwünschter Arzneimittelereignisse nicht praktikabel.

Eine andere Art des UAE-Screenings ist die intensivierte Spontanerfassung, eine Methode die unter anderem im „Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung“ vom BfArM angewendet wird. Auf diese Art und Weise wurden auch in dieser Arbeit die Verdachtsfälle der Klinik für Innere Medizin erhoben. Zwar steigt durch diesen Typ der Datenerfassung die Meldehäufigkeit bedeutend an, doch ist auch bei diesem System eine vollständige Erhebung aller wirklich vorhandenen UAE-Verdachtsfälle nicht möglich. Ein Beispiel hierfür zeigten die Ergebnisse einer Dissertationsarbeit der Universitätsklinik Rostock. Hier wurden in einem Erfassungszeitraum von 18 Monaten alle durch lebertoxisch wirkende Arzneimittel ausgelösten UAE-Fälle sowohl retrospektiv als auch durch intensivierte Spontanerfassung erhoben. Durch beide Verfahren wurden 13 Verdachtsfälle ermittelt, doch überschnitten sich lediglich vier dieser Fälle (Sprung, 2001).

Zweifellos die genaueste Methode zur Berechnung von Inzidenzen bietet die Intensiverfassung, bei der alle Patienten lückenlos und systematisch auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen überprüft werden. In zahlreichen Studien wird diese Vorgehensweise verwendet, leider ist sie aber nur für begrenzte Zeiträume und ausgewählte Patientenpopulationen geeignet, da Zeit- und Personalaufwand sehr groß sind und diese Methode überaus kostenintensiv machen.

4.3. Studienpopulation

In der Literatur zeigen die ermittelten Häufigkeiten für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelereignisse enorme Spannbreiten. Inzidenzquoten variieren in verschiedenen Studien zwischen 1,5 und 35 % (Karch and Lasagna, 1975).

In vielen Erfassungen konnten in 1,9 – 5 % der Fälle unerwünschte Arzneimittelereignisse für die Aufnahme ins Krankenhaus verantwortlich gemacht werden (Caranasos et al., 1974; Levy et al., 1980; Chan et al., 1992; Pearson et al., 1994; Muehlberger et al., 1997; Lepori et al., 1999; Fattinger et al., 2000; Bordet et al., 2001). Auch in dieser Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin für unerwünschte Arzneimittelereignisse eine Inzidenz von 2,2 % ermittelt. Da, wie in Abb. 9 ersichtlich,

92,7 % der Fälle für eine Krankenhausaufnahme verantwortlich waren, lag unser Ergebnis im Bereich der angegebenen Literaturangaben.

Die erheblichen Differenzen der Inzidenzraten kommen durch unterschiedliche Erhebungsmethoden zustande. Art des Studiendesigns, Struktur der entsprechenden Krankenhäuser und Charakteristika der Patientenpopulationen sowie regionale Medikationsunterschiede können die Ergebnisse stark beeinflussen. Ein Beispiel für die Bedeutung der Abhängigkeit der Inzidenzrate von der Art der Studienpopulation geben die zahlreichen Studien von Hallas und seinen Mitarbeitern. Sie zeigen, dass die höchste Inzidenzrate von UAE mit 11,2 % in der geriatrischen Abteilung zu verzeichnen war, gefolgt von 9,8 % in der Gastroenterologie, 4 % in der Kardiologie und 3,5 % in der Pulmonologie (Hallas et al., 1990; Hallas et al., 1991a; Hallas et al., 1991b; Hallas et al., 1992). Diese Ergebnisse geben auch einen Hinweis darauf, dass gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelereignisse eine besonders große Rolle spielen.

In unseren Ergebnissen zeigte sich, dass sich etwa bei einem Fünftel (20,6 %) aller internistischen UAE-Patienten das Arzneimittelereignis im Bereich des Gastrointestinaltraktes manifestierte. Das liegt etwa im mittleren Bereich der Literaturangaben, in denen gastrointestinale Ereignisse mit einem Anteil von 14 – 33 % aller UAE beschrieben werden (Caranasos et al., 1974; Burger et al., 1977; Stoukides et al., 1992; Bates et al., 1997; Lepori et al., 1999; Suh et al., 2000; Onder et al., 2001).

Hier könnte die große Spannbreite darauf zurückzuführen sein, dass je nach Berücksichtigung von häufig leichtgradigen UAE, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, die Inzidenzen variieren.

Leider beschränken sich die Angaben in der Literatur fast ausschließlich auf Studien über unerwünschte Arzneimittelereignisse von Abteilungen für Innere Medizin. Muehlberger et al. untersuchten 1997 in ihrer Metaanalyse sowohl gemischt chirurgisch-internistische als auch rein internistische Patientenpopulationen und kamen zu dem Ergebnis, dass bei den rein internistischen Gruppen wesentlich mehr UAE-Fälle identifiziert werden konnten. Sie erklärten die weit kleineren Inzidenzzahlen in der Chirurgie durch eine geringere Medikamentenexposition dieser Patienten. Auch in einer Studie von Bates et al. (1997) konnten 62,1 % der ermittelten UAE-Fälle in internistischen und nur 37,9 % in chirurgischen Abteilungen gefunden werden.

Es gibt jedoch keine speziellen Angaben, wie viele UAE-Fälle in der Chirurgie zur Krankenhausaufnahme führten und welcher Anteil den Gastrointestinaltrakt betrifft.

In dem von uns analysierten Zeitraum konnte bei 1,9 % der Patienten aus der Chirurgie der Verdacht eines unerwünschten Arzneimittelereignisses gestellt werden, bei 0,7 % aller erfassten Patienten dieser Klinik war ein gastrointestinales UAE für die Krankenhausaufnahme verantwortlich.

Durch die unterschiedliche Methode der Datenerfassung ist ein statistischer Vergleich der Inzidenzzahlen zwischen den beiden Kliniken nicht möglich. Jedoch weist das Ergebnis darauf hin, dass auch in Abteilungen der Chirurgie unerwünschte Arzneimittelereignisse eine bedeutende Rolle spielen.

In Bezug auf die zu diesem Thema hinführende Frage, ob speziell an der Universitätsklinik Jena gastrointestinale UAE verhältnismäßig häufig zur Aufnahme in die Klinik für Chirurgie führen, lässt sich folgendes sagen:

In der Universitätsklinik Rostock ließ sich bei einer vorübergehenden Erweiterung der Erfassung von UAE-bedingten gastrointestinalen Blutungen auf die Klinik für Chirurgie feststellen, dass nur 14,1 % der zusätzlich erhobenen Fälle auf Patienten der Chirurgie zurückzuführen waren (Theuer, 2001). In Jena konnten durch Einbeziehen der chirurgischen Klinik die Anzahl der gastrointestinalen UAE-Verdachtsfälle der Klinik für Innere Medizin etwa verdoppelt werden. Ob diese Ungleichheit auf strukturelle Unterschiede der Kliniken (in Jena befindet sich das Nothilfezentrum auf dem Gelände der Klinik für Chirurgie) zurückzuführen ist, oder die Abweichungen der Art und Weise der Datenerhebung obliegen, müsste durch eine multizentrische Studie mit dem Vergleich beider Kliniken gesichert werden.

4.4. Alter- und Geschlechtsverteilung

Frauen haben ein größeres Risiko, ein unerwünschtes Arzneimittelereignis zu erleiden als Männer (Kando et al., 1995). Eine Vielzahl von Studien bestätigt dieses Ergebnis (Caranasos et al. 1974; Levy et al., 1980; Ives et al., 1987; Lin and Lin, 1993; Stoukides et al. 1993; Fattinger et al., 2000).

Im Gegensatz dazu konnten Monastruc et al. (2002) in ihrer Studie insgesamt keine unterschiedliche Disposition der beiden Geschlechter gegenüber unerwünschten Arzneimittelereignissen erkennen. Jedoch haben sich Geschlechtsunterschiede in den einzelnen Medikamentengruppen herauskristallisiert. Während sie herausfanden, dass

Frauen mehr UAE aufgrund neuropsychiatrischer Arzneimittel entwickeln, sind es mehr Männer, bei denen Kardiovaskularia zu unerwünschten Arzneimittelereignissen führen. Andere Autoren dokumentierten, dass Frauen im Vergleich zu Männern bevorzugt UAE im Bereich des Gastrointestinaltraktes oder der Haut entwickeln, wobei speziell die NSAR-bedingten gastrointestinalen UAE hervorzuheben sind (Domecq et al., 1980; Neutel et al., 2002). In der Literatur wurde mehrfach versucht, die erhöhte Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelereignissen bei Frauen zu interpretieren. Neben Verschiedenheiten in der Pharmakodynamik, hormonellen Unterschieden und der Tatsache, dass Frauen oft trotz niedrigerem BMI die gleiche Medikamentenmenge erhalten, ist besonders der Mehrverbrauch von Arzneimitteln bei Frauen hervorzuheben. Eine Hauptursache der höheren Prädisposition der Frauen gegenüber unerwünschten Arzneimittelereignissen liegt aber auch in der höheren Lebenserwartung. Ältere Patienten zeigen eine wesentlich größere Anfälligkeit gegenüber unerwünschten Arzneimittelereignissen als jüngere Menschen (Cutroneo et al., 1999; Lepori et al., 1999; Thomas and Brennan, 2001; Simiand et al., 2001).

Allerdings ist das Alter nicht als unabhängiger Risikofaktor zu sehen, sondern vielmehr begünstigen die mit dem Alter vermehrt assoziierten Probleme wie Polymedikation und Polymorbidität das gehäufte Auftreten von UAE (Ciorciaro et al., 1998). Es ist wahrscheinlich, dass bei älteren Patienten eine längere Zeit der Medikamentenexposition besteht und durch geringeres Gewicht und eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion die Pharmakokinetik häufig verändert wird. Die physiologischen Kompensationsmechanismen sind im Alter beeinträchtigt, weshalb bereits kleine Fehler bei älteren Menschen wesentlich schneller zu Problemen führen können als bei jüngeren Patienten.

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit den Angaben der Literatur überein. In allen 3 Patientengruppen waren mehr Frauen von unerwünschten Arzneimittelereignissen betroffen als Männer. Das Verhältnis von gastrointestinalen UAE von Männern zu Frauen war jedoch in der Klinik für Innere Medizin größer (39,6 % Männer, 60,4 % Frauen) als in den chirurgischen Abteilungen. Auch innerhalb der Chirurgie ließen sich diesbezüglich Unterschiede feststellen. Während bei den krankenhausaufnahmebedingten gastrointestinalen UAE der Chirurgie in 46,4 % der Fälle Männer und 53,6 % der Fälle Frauen betroffen waren, war der Unterschied der

Geschlechtsverteilung in der gesamten gastrointestinalen UAE-Gruppe insgesamt am geringsten (48,6 % Männer, 51,4 % Frauen).

Hier lässt sich auch wieder gut die Korrelation mit dem Alter erkennen. In der Patientengruppe der Inneren Medizin lag das mittlere Lebensalter bei 73,1 Jahren, in der Krankenhausaufnahme-Gruppe der Chirurgie bei 70,9 Jahren, und das durchschnittliche Alter der gesamten UAE-Gruppe der Chirurgie betrug 68,5 Jahre.

4.5. Einteilung der UAE

In der Gruppe aller gastrointestinalen UAE-Patienten der Chirurgie waren Entzündungen und Erosionen des Gastrointestinaltraktes mit Abstand die am häufigsten gestellten Diagnosen. Sie führten aber nur in den seltensten Fällen zur Krankenhausaufnahme. Oft wurden sie per Zufall, zum Beispiel aufgrund einer Kontrollgastroskopie vor Phenprocoumon-Einstellung entdeckt. Manchmal war ihr Vorkommen bereits anamnestisch zu erheben und häufig klagte der Patient während des Krankenhausaufenthaltes über Abdominalbeschwerden, woraufhin eine Endoskopie meist zu der Diagnose einer Erosion, Gastritis oder Duodenitis führte.

Hier zeigt sich, dass dieses Stadium der unerwünschten Arzneimittelereignisse oft asymptomatisch verläuft, häufig nur zufällig entdeckt wird und keine Konsequenzen daraus gezogen werden. Erst kürzlich bestätigten James und Hawkey (2003), dass die Gefahr endoskopisch entdeckter Erosionen unterschätzt wird, obwohl Patienten mit Erosionen häufig dazu neigen, Ulcera und Ulcuskomplifikationen zu entwickeln.

Die Aufnahmediagnosen von Patienten, deren unerwünschten Arzneimittelereignisse zur Krankenhausaufnahme führten, zeigten sich in den Kliniken für Innere Medizin und Chirurgie sehr verschieden.

Zum Beispiel gehörten Perforationen eines Ulcus duodeni oder ventriculi oder eine Colonperforation ausnahmslos in den chirurgischen Bereich. Fast jede fünfte UAE-bedingte Krankenhausaufnahme in der Chirurgie hatte ihre Ursache in einer Magen-Darm-Perforation. Auf der anderen Seite gab es auch primär internistische Diagnosen, die in Tab. 3 und Abb. 12 des Ergebnisteiles unter der Rubrik „Rest“ dargestellt wurden. Darunter zählen Abdominalbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Darmpassagestörungen. In der Chirurgie war diese Gruppe nur mit 2,9 % der UAE-Aufnahmen vertreten, in der KIM machten sie einen Anteil von 21,6 % aus.

Ulcera waren in der Inneren Medizin in jedem fünften Fall Grund einer UAE-bedingten Krankenhausaufnahme. In der Chirurgie nahm diese Diagnosegruppe nur einen Anteil von 10 % ein. Werden jedoch perforierte Ulcera in diese Kategorie eingeschlossen, da sie eigentlich nur eine schwerwiegendere Form dieser Diagnosegruppe darstellen, werden geringfügig mehr Ulcus-Patienten in der Chirurgie als in der Inneren Medizin aufgenommen.

Ohmann et al. berechneten 1992 anhand einer Erfassung in 10 Krankenhäusern der Stadt Düsseldorf, dass 82 % der gastrointestinalen Blutungen in internistischen und 18 % in chirurgischen Abteilungen aufgenommen werden. In Jena zeigen sich diesbezüglich starke Abweichungen. Von den 56 UAE-bedingten gastrointestinalen Blutungen, die insgesamt in beide Kliniken eingewiesen wurden, kam es in 60,7 % der Fälle zu einer Aufnahme in die Chirurgie und in 39,3 % der Fälle zur Aufnahme in die Innere Medizin. Auch dieses Ergebnis könnte wieder zu der Annahme führen, dass in Jena mehr gastrointestinale UAE-Patienten in der Chirurgie aufgenommen werden als in anderen Regionen. Um diese Vermutung zu sichern, müsste jedoch geprüft werden, ob in beiden Kliniken das Verhältnis - UAE-bedingte gastrointestinale Blutung zu gastrointestinaler Blutung insgesamt - übereinstimmt. Das war in unserer Arbeit nicht möglich, da im Rahmen des „Forschungsprojektes Arzneimittelrisikoerfassung“ des BfArM nur UAE-bedingte Fälle erhoben werden.

4.6. Vermeidbarkeit der UAE

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass in den chirurgischen Abteilungen 44,6 % der erfassten UAE vermeidbar gewesen wären. Waren die unerwünschten Arzneimittelereignisse Ursache der Krankenhausaufnahme, mussten in der Chirurgie 51,4 % und in der Inneren Medizin 47,1 % dieser Fälle als vermeidbar beurteilt werden.

In der Literatur gibt es sehr unterschiedliche Angaben zum Auftreten vermeidbarer UAE. In einer Metaanalyse von 14 Studien aus der Zeit von 1976 bis 1996 lagen diesbezügliche Häufigkeiten zwischen 20 % und 54 % (Göttler et al., 1997). Die großen Unterschiede ergeben sich aus den verschiedenen Beurteilungskriterien, die in den einzelnen Arbeiten angewandt wurden. Auch länderspezifische Verschiedenheiten in der Umgangsart mit Medikamenten können zu diesen Differenzen führen. Seeger et al.

(1998) ermittelten eine Vermeidbarkeit von 19,1 %. Dieser Wert liegt deutlich unter den von uns ermittelten Häufigkeiten. Sie begründeten diesen geringen Anteil vermeidbarer Fälle damit, dass nur unerwünschte Arzneimittelwirkungen und nicht unerwünschte Arzneimittelereignisse bewertet wurden. Dieser Aspekt zeigt noch einmal, dass besonders durch die Erweiterung der UAW-Definition viele vermeidbare Fälle identifiziert werden, da fälschlicher Medikamentengebrauch, inadäquate oder falsche Therapie und Non-Compliance die zusätzlichen Kriterien sind, die ein UAE definieren und die oftmals für die Vermeidbarkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse ausschlaggebend sind.

Weitere Charakteristika, die mit einer steigenden Vermeidbarkeitsrate assoziiert werden können, sind allgemeiner Überkonsum von Medikamenten, inadäquate Überwachung, unzureichendes Wissen über Arzneimittelneben- und wechselwirkungen, sowie häufiger Wechsel der behandelnden Ärzte (Seeger et al., 1998). Bates et al. (1993) beschreiben das Fehlerpotential bei der Medikamentennutzung als sehr hoch. Durch die große Vielfalt der Medikamente und der Individualität jedes Patienten gibt es zahlreiche Möglichkeiten, Fehler zu begehen. In der Schweiz wurden bei einer Überprüfung 4 % der Spitalrezepte als fehlerhaft eingeschätzt (Lesar et al., 1997). Eine unlängst publizierte Arbeit berichtet über die Vermeidbarkeit unerwünschter Arzneimittelereignisse im ambulanten Bereich. In 58,4 % der Fälle wurde die Ursache in Verschreibungsfehlern gesehen (Gurwitz et al., 2003).

Seeger et al. (1998) konnten in Abteilungen der Inneren Medizin signifikant mehr vermeidbare UAE identifizieren als in Abteilungen der Chirurgie. Diese Tendenz konnten wir in unserer Studie nicht feststellen. Auch die von Pearson et al. (1994) beschriebene Korrelation zwischen Schweregrad und Vermeidbarkeit konnte anhand unserer Daten nicht bestätigt werden. Zwar ließ sich durch das häufigere Vorkommen vermeidbarer Ereignisse bei Patienten, deren UAE zur Krankenhausaufnahme führte, vorerst vermuten, dass mit zunehmendem Schweregrad die Vermeidbarkeitsrate steigt, doch lagen die Unterschiede unserer Ergebnisse nicht im signifikanten Bereich. Auch der differenzierte Vergleich zwischen den einzelnen Schweregraden und der Vermeidbarkeit ließ keine Verbindung dieser beiden Merkmale erkennen.

Die Vermeidbarkeit unerwünschter Arzneimittelereignisse ist von den verschiedenen Medikamentengruppen abhängig. Bates et al. (1995) berichteten über ein besonders hohes Maß an Vermeidbarkeit bei unerwünschten Arzneimittelereignissen, die durch

Analgetika, Sedativa oder Antipsychotika hervorgerufen wurden. In einer anderen Studie waren Kardiovaskularia, Diuretika und Nichtsteroidale Antirheumatika die Hauptverursacher vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse. Neben dem Elektrolythaushalt und den Nieren war der Gastrointestinaltrakt das am häufigsten von vermeidbaren UAE betroffene Organsystem (Gurwitz et al., 2003).

Die geschlechtsspezifische Analyse der Vermeidbarkeit führte zu dem Ergebnis, dass bei Patienten der Inneren Medizin Frauen signifikant häufiger ein vermeidbares unerwünschtes Arzneimittelereignis ausbildeten als Männer. In den anderen Patientengruppen ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Resultate. Eine Erklärung hierfür lässt sich gegebenenfalls in Verbindung mit dem Lebensalter vermuten. Insgesamt lag das Lebensalter der Frauen, die aufgrund eines vermeidbaren UAE in die Klinik für Innere Medizin eingeliefert wurden, durchschnittlich höher als das Alter der anderen Patientengruppen.

In der Literatur wurde mehrfach beschrieben, dass vermeidbare UAE bevorzugt bei älteren Menschen auftreten (Steel et al., 1981; Bigby et al., 1987; Thomas und Brennan, 2000). Auch hier muss das Alter jedoch wieder als unabhängiger Faktor betrachtet werden. Ältere Menschen leiden oft an mehreren Erkrankungen, wodurch sie eine größere Zahl an Medikamenten einnehmen. Durch chronisches Leiden stehen sie häufig unter einer Langzeitmedikation. Ärzte sollten besonders bei älteren Patienten immer auf Arzneimittelnebenwirkungen gefasst sein, denn sie können auch dann auftreten, wenn keine Änderung einer langjährigen Medikation vorgenommen wurde (Mannesse and van der Cammen, 2003). Im Alter kann jede Abnahme der Vitalität und Funktionalität zum Auftreten eines unerwünschten Arzneimittelereignisses führen. Zusätzlich ergibt sich das Problem, dass ältere Patienten vielfach typische Warnsignale und Krankheitssymptome nicht ausbilden, so dass eine frühzeitige und akkurate Diagnosestellung oft erschwert wird und Maßnahmen zur Vermeidung des unerwünschten Arzneimittelereignisses zu spät getroffen werden (Thomas and Brennan, 2000).

In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob bei den einzelnen Diagnosegruppen ein Zusammenhang mit der Vermeidbarkeit besteht. Es konnten in keiner Gruppe signifikante Ergebnisse gefunden werden. Bei Diagnosegruppen, deren Werte zwischen den Bereichen „vermeidbar“ und „nicht vermeidbar“ große Unterschiede aufwiesen, konnten wegen zu geringer Fallzahlen keine Signifikanzen errechnet werden.

Diagnosen, die insgesamt häufiger gestellt wurden (gastrointestinale Blutung, Ulcera, Entzündungen), waren in den einzelnen Kliniken zu jeweils ähnlichen Anteilen vermeidbar und nicht vermeidbar.

Auch in der Literatur wurden bisher keine detaillierten Angaben zur Vermeidbarkeit bezüglich einzelner Diagnosegruppen gemacht.

4.7. Schweregrad der UAE

Die Einteilung des Schweregrades zeigte in der Literatur verschiedene Methoden. Burger et al. (1977) unterteilten Arzneimittelnebenwirkungen in Fälle mit leichtem (Dosisreduktion notwendig), mittelschwerem (nicht lebensbedrohlich aber Absetzen des Medikamentes notwendig) oder schwerem (lebensbedrohlich) Verlauf oder in Fälle mit tödlichem Ausgang. Ähnlich erfolgte eine Einteilung nach Schimmel (1964). Nach ihm gibt es folgende Schweregrade: schwer (lebensbedrohlich), mittelschwer (spezifische Behandlung erforderlich oder Verlängerung des stationären Aufenthaltes um mehr als einen Tag) und leicht (Absetzen oder Dosisreduktion genügen).

In unserer Studie benutzten wir die von Hartwig et al. (1992) aufgestellten Schweregrade. Diese beinhalten eine Unterteilung in 7 verschiedene Level (Anlage 6) und geben eine präzise Aussage über den Zustand des Patienten.

Zwischen den einzelnen Gruppen unserer Patienten haben sich einige Unterschiede herauskristallisiert. Bei dem größten Teil der in der Chirurgie erfassten UAE-Patienten konnte das UAE in den Schweregrad 2 eingestuft werden. Wie in Abb. 24 ersichtlich, waren es in den meisten Fällen Entzündungen und Erosionen, die diesem Level zugerechnet wurden. Bei den chirurgischen Patienten, deren UAE zur Krankenhausaufnahme führte, waren es nur noch 7,1 % der Fälle, die dem Level 2 zuzuordnen waren. Auch hier waren Entzündungen und Erosionen die vorrangigen Diagnosen. Es lässt sich ableiten, dass diese Diagnosen an sich meist als leichtgradig bezeichnet werden können.

Bei den zur krankenhausaufnahmeführenden UAE war in beiden Kliniken vorrangig der Schweregrad 4 vertreten. Abb. 24 zeigt auch hier wieder, dass es für unerwünschte Arzneimittelereignisse eine Unterteilung in typisch chirurgische Diagnosen (Perforationen) und typisch internistische Diagnosen (Übelkeit, Erbrechen, Abdominalbeschwerden, Diarrhoe) gibt.

In der Inneren Medizin nahm keines der unerwünschten Arzneimittelereignisse einen tödlichen Ausgang. Schweregrad 5 und 6 waren fast ausschließlich gastrointestinalen Blutungen vorenthalten.

Eine Auswertung internationaler Studien ergab, dass im Durchschnitt 3,7 % der Patienten sterben, die wegen schwerer unerwünschter Arzneimittelereignisse stationär eingewiesen wurden (D'Arcy, 1997). Von den chirurgischen Fällen unserer Studie war bei 12,9 % der unerwünschten Arzneimittelereignisse ein tödlicher Ausgang zu verzeichnen. Hier übersteigen unsere Ergebnisse weit die der Literaturangaben. Das könnte zum einen darin begründet werden, dass schwerwiegende Fälle, die häufig tödlich enden speziell in Universitätskrankenhäuser eingewiesen werden (Cutroneo et al., 1999). Zum anderen bestände aber auch die Möglichkeit, dass gastrointestinale UAE häufiger einen tödlichen Ausgang nehmen als UAE im Allgemeinen. Diese Vermutung erhärtet sich durch die Ergebnisse der von Onder et al. (2001) durchgeführten Studie. Sie ermittelten, dass insgesamt Diuretika, Calciumkanalblocker und Digitalisglykoside am häufigsten für unerwünschte Arzneimittelereignisse verantwortlich waren. Bei den schwerwiegenden UAE traten jedoch ASS und andere NSAR (Medikamente, die primär gastrointestinale UAE verursachen) an erste Stelle. An dieser Stelle bleibt jedoch zu beobachten, ob die in unserer Studie ermittelten häufigeren tödlich endenden Fälle in der Chirurgie als auch in der Inneren Medizin in künftigen Untersuchungen auch bestätigt werden können.

In der Chirurgie waren es in 5 Fällen gastrointestinale Blutungen und in 4 Fällen Ulcera, die zur Krankenhausaufnahme führten und einen tödlichen Ausgang nahmen. Abb. 24 zeigt, dass sich in dieser Gruppe die UAE des Levels 7 auf diese zwei Diagnosen beschränken. Bei Fällen des Schweregrades 7 waren von allen erfassten UAE-Patienten der Chirurgie auch vier Patienten mit gastrointestinalen Perforationen zu verzeichnen. Das waren ausschließlich Ereignisse, die während des Krankenhausaufenthaltes auftraten.

Zusammenfassend lässt sich aus der Aufteilung der einzelnen Schweregrade nach Diagnosegruppen folgende schon bekannte Tatsache erkennen: Entzündungen und Erosionen, Ulcera, gastrointestinale Blutungen und Perforationen sind gegenseitig auseinander entstehende Komplikationen und lassen in dieser Reihenfolge einen Zusammenhang mit einem Schweregradzuwachs erkennen.

4.8. UAE-Typ

Die entsprechend Rawlins und Thompson (1977) angewendete Typisierung der unerwünschten Arzneimittelereignisse unserer Patienten führte zu dem Ergebnis, dass alle Fälle der chirurgischen Patienten dem Typ A zugeordnet werden mussten. Bei Patienten der Inneren Medizin traten 94,1 % der UAE als Typ A- und 5,9 % der Fälle als Typ B-Reaktionen auf.

Hier unterscheiden sich unsere Ergebnisse von den in der Literatur publizierten Angaben, wo der Anteil der Typ A-Reaktionen bei durchschnittlich 75 % und der der Typ B-Reaktionen bei 13 % liegt (Classen et al, 1991; Ibanez et al., 1991; Bates et al. 1993; Lin and Lin, 1993; Stoukides et al., 1993). Schönhofer berichtete, dass etwa 60 – 75 % der unerwünschten Arzneimittelereignisse als Typ A-Reaktion auftreten.

Hier lässt sich vermuten, dass das Ergebnis der Typisierung von den jeweiligen Organsystemen abhängt und bei unerwünschten Arzneimittelereignissen im gastrointestinalen Bereich besonders viele Typ A-Reaktionen auftreten.

Bei unseren Patienten der Inneren Medizin traten drei unerwünschte Arzneimittelereignisse auf, die dem Typ B zugeteilt wurden. In einem dieser Fälle erfolgte die Einweisung aufgrund von Diarrhoe, in einem anderen Fall aufgrund von Erbrechen, und ein Patient wurde wegen Übelkeit im Krankenhaus aufgenommen. Das waren alles Diagnosen, die bei unserer Gruppeneinteilung der Kategorie „Rest“ zugeordnet wurden und in der Inneren Medizin wesentlich häufiger (21,6 %) auftraten als in der Chirurgie (2,1 %). Damit lässt sich auch erklären, dass bei den Patienten der Chirurgie in keinem Fall ein unerwünschtes Arzneimittelereignis vom Typ B aufgetreten ist.

4.9. Medikamente und Wirkstoffe

4.9.1. Medikamenteneinnahme

Im Durchschnitt nahmen die Patienten der von uns untersuchten Gruppen täglich fünf bzw. sechs Medikamente ein. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien, die die Anzahl der eingenommenen Arzneimittel erfassten, überein (Fattinger et al., 2000; Köhler et al., 2000).

Geschlechtsspezifisch ergab sich, dass in allen Gruppen bei Patienten, die zwei oder weniger Medikamente einnahmen, der Männeranteil größer war als der der Frauen. Bei Patienten mit fünf oder mehr verschriebenen Medikamenten zeigte sich ein gegenteiliges Verhältnis, wobei besonders bei internistischen Patienten der größte Unterschied zu verzeichnen war. Diese Ergebnisse korrelierten mit der Tatsache, dass zum einen Frauen mehr Medikamente einnahmen und zum anderen mit zunehmendem Alter die Anzahl eingenommener Medikamente stieg und auch hier wieder Frauen ein höheres Durchschnittsalter aufwiesen als Männer.

Insgesamt konnte jedoch die ermittelte Menge der eingenommenen Medikamente als untere Angabe der Anzahl betrachtet werden, da viele Patienten noch zusätzliche nicht rezeptpflichtige Arzneimittel einnahmen. Das System der Selbstmedikation bleibt relativ undurchsichtig, da sich Angaben diesbezüglich nicht vollständig erheben lassen. Eine französische Studie zeigte, dass ein Großteil des Arzneimittelumsatzes auf freiverkäufliche Medikamente fällt. Die am meisten betroffenen Medikamente sind Analgetika, einschließlich der Gruppe der NSAR (Monastruc et al., 1997).

Zum einen wird durch die Selbstmedikation sowohl Zeit der Patienten als auch des Gesundheitspersonals gespart, zum anderen besteht aber auch die Gefahr, dass die daraus resultierenden Kostenersparnisse ins Gegenteil umschlagen und diese auf lange Sicht durch ungeeigneten Gebrauch oder suboptimale Therapie sogar steigern. Selbstmedikation ist verbunden mit dem Risiko der eigenen Fehldiagnose, einer zu starken Dosierung, zu langer Einnahmedauer, Interaktionen und Polymedikationen (Hughes et al., 2001).

Studien haben gezeigt, dass ohne Supervision eines Arztes viele Patienten nicht in der Lage sind, freiverkäuflich Arzneimittel sicher anzuwenden (Brass, 2001).

Während medizinisch orientierte Berufsgruppen Antikoagulantien, ASS und andere NSAR als die drei gefährlichsten Medikamentengruppen einschätzen, sind es bei der normalen Bevölkerung Psychopharmaka, die am gefährlichsten eingestuft werden. NSAR werden an achte Stelle und ASS an letzte Stelle der 13 erfragten Arzneimittelgruppen gesetzt (Bongard et al., 2002).

Das zeigt, dass die Bevölkerung das Risiko von ASS und anderen NSAR weit unterschätzt und besonders bei diesen freiverkäuflichen Medikamenten Informationsdefizite schnellstmöglich abgebaut werden müssen. Eher gegensätzliche Arbeit leisten die heutzutage zunehmenden Möglichkeiten, auch über das Internet

Arzneimittel zu kaufen. Die Überprüfung von web-sites, über die freiverkäufliche Medikamente angeboten werden, ergab eine schlechte Qualität der Informationen über die Sicherheit der Arzneimittel. Nur wenige Anbieter stellten adäquate Ratschläge für die Nutzer zur Verfügung, um potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen zu vermeiden (Bessell, 2003).

4.9.2. Kausalitätsbeurteilung

In unserer Untersuchung wurden alle klinischen Angaben und Daten der Patientenmedikation einer primären Kausalitätsanalyse unterzogen (extrinsische Risikobeurteilung). Erhärtete sich der Verdacht, ein unerwünschtes Arzneimittelereignis ausgelöst zu haben, unterlagen alle Medikamente einer sekundären Kausalitätsanalyse (intrinsische Risikobeurteilung) nach Bégaud et al. (1985).

In unserer Beurteilung zeigten sich bei der sekundären Kausalitätsanalyse Ungleichheiten zwischen den beiden Fachgebieten. Während in der Chirurgie ein wesentlich größerer Anteil der Medikamente nur als „zweifelhaft oder möglicherweise ursächlich“ beurteilt werden konnte, war der Kausalzusammenhang zwischen Medikament und UAE bei Patienten der Inneren Medizin häufiger als wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich anzusehen.

Diese Differenzen sind mit den in beiden Kliniken unterschiedlich angewendeten Methoden der Datenerfassung zu erklären. Bei der retrospektiven Erfassung der chirurgischen Fälle zeigten sich die größten Probleme in der Beurteilung der chronologischen Kriterien (siehe Anlage 5). Hier richtete sich die Einschätzung nach dem Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten des UAE, dem Verlauf der Symptomatik nach Absetzen des Medikamentes und dem Ergebnis der Reexposition. Durch die häufigen Schwierigkeiten bei der Aktenbeurteilung, fehlende Daten bei der Anamnese und ungenaue Verlaufbeschreibung konnten die beiden erstgenannten Kriterien oftmals nur schwierig beurteilt werden. Reexpositionen mit den verdächtigen Medikamenten sind meist aus ethischen Gründen nicht zu verantworten.

Aus diesen Gründen wurde der chronologische Zusammenhang oft niedriger eingestuft als er höchstwahrscheinlich war, was bei der abschließenden Beurteilung den Kausalzusammenhang oft geringer erscheinen ließ.

4.9.3. Wirkstoffe

Bei der Beurteilung der für gastrointestinale Arzneimittelnebenwirkungen verantwortlichen Medikamente kamen Lepori et al. (1999) bei einer in internistischen Abteilungen der Schweiz durchgeführten Studie zu folgendem Ergebnis:

Von allen Medikamenten, die Ursache unerwünschter Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes waren, war ASS zu 36 %, andere NSAR zu 32 %, orale Antikoagulantien zu 24 % und Digitalisglykoside zu einem Anteil von 14 % vertreten.

Auch andere Studien ergaben, dass Acetylsalicylsäure, andere NSAR, Corticosteroide, Digoxin und Antibiotika die Hauptverursacher gastrointestinaler unerwünschter Arzneimittelereignisse waren (Lin and Lin, 1993; Schoenemann et al., 1998)

4.9.3.1. ASS und andere NSAR

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen weitgehend mit der unter 4.9.3. genannten Verteilung überein. Auch wir konnten sowohl bei Patienten der Chirurgie als auch bei Patienten der Inneren Medizin ASS und andere NSAR als häufigste Auslöser unerwünschter Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes identifizieren.

Besonders in den letzten zwei Jahrzehnten hat die Anwendung von NSAR erheblich zugenommen. 90 % der NSAR-Rezepte werden für Patienten ausgestellt, deren Lebensalter über 65 Jahre liegt (Tenenbaum, 1999). Weltweit verursachen NSAR 260.000 Hospitalisationen und 26.000 Todesfälle pro Jahr (Larousse and Veyrac, 2000). In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten, die NSAR einnehmen, viermal häufiger eine gastrointestinale Blutung erleiden als Patienten gleichen Alters und Geschlechts, die keine NSAR einnehmen (Mellemkjaer et al., 2001). Etwa 1,6 % der Patienten, denen wegen einer Rheumatoiden Arthritis NSAR verschrieben werden, müssen aufgrund eines unerwünschten Arzneimittelereignisses hospitalisiert werden (Fries, 1992).

Das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung ist abhängig von der Art des Medikamentes, seiner Darreichungsform und der entsprechenden Dosierung.

Zum Beispiel haben Studien über Acetylsalicylsäure gezeigt, dass eine Dosisreduktion auf 75 mg zwar die Gefahr einer gastrointestinalen Schädigung nicht auslöscht, aber doch um einiges reduziert. Im Vergleich zu einer Dosis von 300 mg sinkt das Risiko um 40 % und zu einer Dosis von 150 mg um 30 % (Weil et al., 1995).

Auch unterschiedliche Darreichungsformen von ASS wurden bezüglich der Entstehung gastrointestinaler Schäden verglichen. Das durchschnittliche Relative Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung lag für die traditionelle Form der ASS-Tablette bei 2,6, für Tabletten mit magensaftresistenten Überzügen, die erst im Dünndarm zerfallen bei 2,4 und für die Arzneiform, bei der mit Hilfe von Puffern die Säurefunktion im Magen reduziert wird bei 5,3 (Garcia Rodriguez et al., 2001). Die Ergebnisse zeigen, dass mit jeder der genannten Formulationen ein Risiko für gastrointestinale Komplikationen besteht.

Bei den Nichtsteroidalen Antirheumatika, die nicht zu der Gruppe der Salicylate gehören, zeigen sich Unterschiede der einzelnen Wirkstoffe.

Lewis et al. (2002) ermittelten in einer Meta-Analyse den Zusammenhang zwischen verschiedenen NSAR und der Ausbildung schwerwiegender oberer gastrointestinaler Blutungen. Die Ergebnisse zeigen, dass Ibuprofen mit dem geringsten Risiko behaftet war, gefolgt von Diclofenac, Indometacin, Naproxen, Piroxicam und Ketoprofen. In allen Substanzklassen war das Risiko in der ersten Behandlungswoche am größten. Allerdings existiert diese Risikoreihenfolge unterschiedlicher NSAR nur bei niedrigen Dosierungen, denn bei höheren Dosierungen nähern sich die Werte des Relativen Risikos wieder einander an (Henry and McGettigan, 2003).

Weitere Möglichkeiten zu einer Verringerung unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen von NSAR werden bei der Verwendung von COX 2-Hemmern diskutiert. Diese Substanzklasse bewirkt eine selektive Hemmung der Cyclooxygenase 2, die vorrangig in Entzündungszellen zu finden ist. Die Cyclooxygenase 1 hat ihre Angriffspunkte im gesunden Gewebe und ist für den Schutz des Magens, eine gute Nierenfunktion und zur Thrombozytenaggregation wichtig.

Diskussionen über Vorteile der COX 2-Hemmer bleiben bisher kontrovers. Zum einen fehlen zur Zeit noch Kenntnisse über die Langzeitwirkung dieser Medikamente und zum anderen konnte für Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen eine signifikant höhere Inzidenz des Myokardinfarktes ermittelt werden, was dem Vorteil der größeren gastrointestinalen Sicherheit dieses Medikamentes entgegenwirkt (Wolfe, 2003).

Eine kürzlich erschienene Studie des Institutes für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock führte zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelereignisse aufgrund der Einnahme von COX 2-Hemmern nicht geringer war als die Inzidenz aufgrund der Einnahme nichtselektiver NSAR (Haase et al., 2003)

4.9.3.2. Andere Wirkstoffe

Abweichend von der unter 4.9.3. genannten Studie von Lepori et al. (1999) waren in Jena an vierter Stelle Antibiotika anstatt der Digitalisglykoside als UAE-auslösende Medikamente zu nennen. Digitalisglykoside konnten bei unseren Patienten ausschließlich in der Inneren Medizin und nur zu einem Anteil von 8,3 % verantwortlich gemacht werden. Dieser geringere Anteil könnte allerdings dadurch erklärt werden, dass besonders in den letzten Jahren Digitalisglykoside bei chronischer Herzinsuffizienz als Medikation erster Wahl verdrängt wurden.

Es ist bekannt, dass die Einnahme oraler Corticosteroide das Risiko gastrointestinaler Komplikationen erhöht. Im Gegensatz zu ASS und anderen NSAR führen Corticosteroide jedoch erst bei hoher Dosierung und langdauernder Gabe zu gastrointestinalen Läsionen (Pariente und Donan, 1997). Eine beträchtliche Steigerung dieser Gefahr entsteht durch die gleichzeitige Einnahme von Corticosteroiden und ASS oder anderen NSAR (Herndandez-Diaz and Rodriguez, 2001). Von den sieben Patienten unserer Studie, deren UAE infolge einer Glucocorticoideinnahme zur Krankenhausaufnahme in die Klinik für Chirurgie führte, war in drei Fällen eine Co-Medikation mit NSAR und in einem Fall mit ASS und NSAR erfolgt.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 7 Patienten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung infolge der Einnahme von Spironolacton ermittelt. Dabei wurden ein Patient wegen oberer gastrointestinaler Blutung, zwei wegen unterer gastrointestinaler Blutung, drei aufgrund einer Gastritis oder Duodenitis und ein Patient wegen eines Ulcus duodeni in die Chirurgie eingeliefert. Diese Symptome sind für die Einnahme von Spironolacton bekannt und in der Fachinformation unter dem Kapitel der Nebenwirkungen aufgelistet. In der Literatur wurden bisher keine detaillierten Angaben über die Häufigkeit gastrointestinaler Komplikationen unter der Einnahme von Spironolacton gemacht.

4.9.4. Gastroprotektive Maßnahmen

Die Beantwortung des Fragenkataloges zur Vermeidbarkeit (siehe 2.2.7.) führte in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass etwa bei 12 % der vermeidbaren UAE der Chirurgie und 13 % der Klinik für Innere Medizin keine Präventionsmaßnahmen durchgeführt wurden.

Im Falle der unerwünschten Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes handelt es sich dabei meistens um medikamentöse Präventionsmaßnahmen.

Clinard et al. (2001) untersuchten, inwieweit Richtlinien zur Anwendung gastroprotektiver Medikamente befolgt wurden. Das Ergebnis zeigte, dass die große Mehrheit den Anforderungen entspricht, aber dennoch viele Verschreibungen (21,7 % der Fälle) inadäquat verlaufen und speziell ältere Patienten von nicht durchgeführten Schutzmaßnahmen betroffen sind. Auf der anderen Seite erhielten in der zugrunde liegenden Studie fast 12 % der Patienten eine gastroprotektive Medikation, ohne dass irgendwelche Risikofaktoren zu verzeichnen waren.

Hier zeigt sich die Notwendigkeit, Informationen über die Anwendung gastroprotektiver Maßnahmen mehr in den Mittelpunkt zu stellen, damit sie in Zukunft an Bedeutung gewinnen und zur Vermeidung gastrointestinaler Komplikationen beitragen.

Lange Zeit galt Misoprostol als das Medikament erster Wahl zur Verhinderung gastrointestinaler Ulcera bei der Therapie mit NSAR (Lazarou et al., 1998). Heute kann der größte Schutz vor gastrointestinalen Komplikationen durch den Protonenpumpenhemmer Omeprazol verzeichnet werden (Garcia-Rodriguez und Ruigomez, 1999). Die Interaktionsrate ist für Protonenpumpenhemmer im Allgemeinen sehr gering, sehr selten wurden Interaktionen bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten festgestellt (Labenz et al., 2003). Im Vergleich zu Misoprostol lässt sich unabhängig von der geringeren Nebenwirkungsrate auch über eine kleinere Rezidivrate nach erfolgreicher Therapie berichten (Lazarou et al., 1998).

Ein weiterer Vorteil der Protonenpumpenhemmer liegt darin, dass Ulcera, unabhängig davon, ob eine NSAR-Therapie weitergeführt wird oder nicht, heilen. Wenn ein Ulkus bereits verheilt ist, aber eine weiterführende NSAR-Therapie unvermeidbar bleibt, sollte ein Protonenpumpenhemmer immer gleichzeitig zur Prophylaxe verschrieben werden (Tseng and Wolfe, 2000).

5. Schlussfolgerungen

Da es nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht möglich ist, unerwünschte Arzneimittelereignisse vollständig zu vermeiden, sollte es oberstes Ziel sein, ihr Auftreten so weit wie möglich zu reduzieren.

Das dient zum einem dem Schutz des Patienten und führt gleichzeitig zu einer enormen Reduzierung der Ausgaben im Gesundheitsbereich.

So ist es wichtig, unerwünschte Arzneimittelereignisse in jedem Falle so früh wie möglich zu erkennen, um schnellstmöglich intervenieren zu können.

Darüber hinaus ist aber auch die Meldung unerwünschter Arzneimittelereignisse von großer Bedeutung, da sich nur dadurch die Risiken der einzelnen Wirkstoffe abschätzen lassen. Das betrifft nicht nur neu auf dem Markt erscheinende Medikamente, sondern ist auch bei schon lang angewendeten Arzneimitteln von großer Bedeutung.

Um dem Underreporting bei der Spontanberichterfassung so stark wie möglich entgegenzuwirken ist es wichtig, eine gezielte und kontinuierliche Schulung des meldenden Personals durchzuführen, den Meldevorgang so einfach wie möglich zu gestalten und eventuell einen größeren Personenkreis einzubeziehen, der zur Meldung berechtigt ist (z. B. Schwestern und Pfleger).

Damit Auftreten und Verläufe unerwünschter Arzneimittelereignisse auch retrospektiv noch ausreichend nachzuvollziehen sind, um z. B. spätere Verordnungen von Risikoarzneimitteln beim gleichen Patienten zu verhindern, sollte immer darauf geachtet werden, eine genaue Medikamentenanamnese im zeitlich relevanten Rahmen zu erheben und zu dokumentieren.

Bisher gibt es nur wenig Material über unerwünschte Arzneimittelereignisse, die in Kliniken der Chirurgie auftraten. Im Vergleich zu internistischen Abteilungen wurden in der Chirurgie meist wesentlich geringere Inzidenzzahlen ermittelt.

Unsere Studie zeigte jedoch, dass auch in der Chirurgie unerwünschte Arzneimittelereignisse eine bedeutende Rolle spielen. Anhand unserer Daten lassen sich die für den gleichen Zeitraum erhobenen Fälle der Klinik für Innere Medizin in etwa verdoppeln, wenn man die chirurgischen Fälle hinzurechnet.

In den vergleichenden Ergebnissen unserer Arbeit zwischen UAE der Inneren Medizin und Chirurgie ließen sich typisch chirurgische Diagnosen (z. B. Ulcusperforationen) herauskristallisieren, die bei rein internistischen Inzidenzerhebungen gar nicht erfasst werden. Auf der anderen Seite gibt es auch unerwünschte Arzneimittelereignisse, wie Erbrechen und Diarrhoe, mit denen Patienten wesentlich häufiger in Kliniken der Inneren Medizin eingewiesen werden als in chirurgische Abteilungen.

Bei Ulcera und gastrointestinalen Blutungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelereignisse kann man zumindest am Beispiel der Universitätsklinik Jena feststellen, dass beide Fachgebiete für ihre Versorgung zuständig sind.

Insgesamt lassen sich zwischen Chirurgie und Innerer Medizin keine signifikanten Unterschiede zwischen Schweregrad und Vermeidbarkeit der unerwünschten Arzneimittelereignisse des Gastrointestinaltraktes erkennen. Hinsichtlich der ursächlich die unerwünschten Ereignisse verursachenden Medikamente werden sowohl in der Inneren Medizin als auch in der Chirurgie Acetylsalicylsäure und andere Nichtsteroidale Antirheumatika in einem Großteil der Fälle angeschuldigt.

Gerade bei diesen Medikamenten ist es wichtig, eventuell erforderliche gastroprotektive Maßnahmen begleitend durchzuführen.

Weiterhin sollte immer darauf geachtet werden, den Patienten über seine Medikationen ausführlich aufzuklären und auf mögliche Reaktionen hinzuweisen. Auch auf Selbstmedikationen des Patienten sollte geachtet werden, da sich die Gefahreinschätzung der Bevölkerung bei vielen Medikamenten als falsch erwiesen hat.

Abschließend kann noch einmal zusammengefasst werden, dass bei jeder Verordnung von Arzneimitteln Risiko und Nutzen ausreichend bedacht werden muss. Patienten sollen über den gesamten Zeitraum der Medikamenteneinnahme ausreichend beobachtet werden. Art und Dosierung des Arzneimittels müssen immer individuell angepasst werden. Besonderes Augenmerk sollte den älteren Patienten zustehen, da sie durch geminderte Vitalität und Funktionalität besonders sensibel auf Medikamenteneinnahmen reagieren können.

6. Literatur

1. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride T, Vega L and Martin-Arias LH (1998) Under-reporting of adverse drug reactions –estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol* 54: 483-488.
2. Arzneimittelgesetz (AMG) der Bundesrepublik Deutschland: “Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln” in der Fassung vom 26.7.1999, zuletzt geändert durch Gesetz zur Änderung des Apothekengesetzes vom 21.8.2002.
3. Bates DW (1998) Drug and Adverse Drug Reactions. How worried should we be? *JAMA* 279: 1216-1217.
4. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ and Leape LL (1997) The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 277: 307-311.
5. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF and Hallisey R (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implication for prevention. *JAMA* 274: 29-34.
6. Bates DW, Cullen DJ and Laird N (1995) Incidence of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 8: 289-294.
7. Bates DW, Leape LL and Petrycki S (1993) Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 8: 289-294.
8. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J and Lagier G (1985) Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). *Thérapie* 40: 111-118.
9. Bénichou C (1993) Towards and adverse draug reactions dictionary. Should existing terminologies be hamonized? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2: 185-188.
10. Bessell TL, Anderson JN, Silagy CA, Sansom LN and Hiller JE (2003) Surfing, self-medicating and safety: buying non-prescription and complementary medicines via the internet. *Qual Saf Health Care*. 12 (Suppl 2): 88-92.

11. Bigby J, Dunn (1987) Assessing and preventability of emergency hospital admission. A methode for evaluating the quality of medical care in a primary care facility. *Am J Med* 83: 1031-1036.
12. Bongard V, Méndard-Taché S, Bagheri H, Kabiri K, Lapeyre-Mestre M and Monastruc JL (2002) Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. *Br J Clin Pharmacol* 54: 433-436.
13. Bordet R, Gautier S, Le Louet HL, Dupuis B and Caron J (2001) Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 935-941.
14. Brass EP (2001) Changing the status of drug from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med*. 341: 810-816.
15. Brown SD and Landry FJ (2001) Recognizing, Reporting, and Reducing Adverse Drug Reactions. *South Med J* 94 (4): 370-373.
16. Burger R, Schmehe G, Strothmann G und Engelhardt K (1977) Arzneimittelwirkungen bei Patienten einer Medizinischen Klinik. *Med. Klin.* 72: 21-27.
17. Caranasos GJ, Stewart RB and Cluff LE (1974) Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 228: 713-717.
18. Chan TYK, Chan JCN and Tomlinson B (1992) Adverse reactions to drugs as a cause of admissions to a general teaching hospital in Hong Kong. *Drug Safety* 7: 165-170.
19. Czechanowski B, Schenkel K, Henke-Eberhardt M, Schäfer DO und Weber E (1986) Intensivierte Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 83: 1439-1444.
20. Ciorciaro C, Hartmann und Kuhn M (1998) Unterscheiden sich die relativen Häufigkeiten unerwünschter Arzneimittelreaktionen in Abhängigkeit vom Alter? Eine Auswertung des spontanen Meldesystems der SANZ. *Schweiz Med Wochenschr* 128: 254-258.

-
21. Clarkson A, Ingleby E, Choonara I, Bryan P and Arlett P (2001) A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. *Arch Dis Child* 84: 337-339.
 22. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lioyd JF and Burke JP (1997) Adverse drug events in hospitalized patients: Excess length of stay, extra cost and attributable mortality. *JAMA* 227: 301-306.
 23. Classen DC, Pestonik SL, Evans RS and Burke JP (1991) Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 266: 2847-2851.
 24. Clinard F, Bardon M, Sgro C, Lefevre N, Raphael F, Paille F, Dumas M, Hillon P and Bonithon-Kopp C (2001) Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 737-743.
 25. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR and Leape LL (1995) The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvement. *Jt Comm J Qual Improv.* 21 (Suppl 10): 541-548.
 26. Cutroneo P, Greco S, Cucinotta G, Arcoraci G and Caputi AP (1999) Spontaneous reporting of adverse drug reactions in elderly patients in Sicily. *Pharmacol Res.* 40 (Suppl 1): 41-46.
 27. D'Arcy PF (1997) Adverse drug reactions in hospital and in the community. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 16: 95-101.
 28. Davidoff F, Haynes B, Sackett D and Smith R (1995) Evidence based medicine. A new journal to help doctors identify the information they need. *BMJ* 310: 1085-1086.
 29. Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I and Busto U (1980) Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 18: 362-366.
 30. Elwood PC (2001) Aspirin: past, present and future. *Clin Med.* 1 (Suppl 2): 132-137.
 31. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullack-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T and Meier PJ (2000) Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 49 (Suppl 2): 158-167.

32. Fries JF (1992) Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol Suppl* 92: 21-24.
33. Garcia-Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S and de Abajo FJ (2001) Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 52: 563-571.
34. Garcia-Rodriguez LA and Ruigomez A (1999) Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiology* 10 (Suppl 3): 228-232.
35. Göttler M, Schneeweiss S, Hasford J (1997) Adverse drug reaction monitoring – cost and benefit considerations part II: Cost and preventability of adverse drug reaction leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 6 (Suppl 3): 79-90.
36. Günther J, Schröder H und Fricke U (2001) ATC-Klassifikation im GKV-Arzneimittelindex. *Pharm. Ztg.* 51/52: 23-24.
37. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret S, Fish LS, Garber L, Kelleher M and Bates DW (2003) Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289: 1107-1116.
38. Haase G, Kohlen K, Riethling AK und Drewelow B (2003) Comparison of serious adverse drug reaction (ADRs) associated with nonselective and selective COX-2-inhibitors. 6th Annual Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, June 24-28, 2003, Istanbul.
39. Hallas J (1996) Drug related hospital admissions in subspecialties of internal medicine. *Dan Med Bull* 43: 141-155.
40. Hallas J, Davidsen O, Grodum E, Damsbo N and Gram LF (1992) Drug-related illness as a cause of admission to a department of respiratory medicine. *Respiration* 59: 30-34.
41. Hallas J, Worm J, Beck-Nielsen J (1991a) Drug-related events and drug utilization in patients admitted to a geriatric hospital department. *Dan Med Bull* 38: 417-420.

42. Hallas J, Jensen KB, Grodum E, Damsbo N and Gram LF (1991b) Drug-related admissions to a department of medical gastroenterology. The role of self-medicated and prescribed drugs. *Scand J Gastroenterol* 26: 174-180.
43. Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E and Damsbo N (1990) Drug-related admissions to a cardiology department: frequency and avoidability. *J Intern Med* 228: 379-384.
44. Hartwig SC, Siegel J and Schneider P (1992) Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 49: 2229-2232.
45. Helal A (1998) Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter; Quality information in spontaneous reports. *CMAJ* 159: 87.
46. Henry D and McGettigan P (2003) Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 135: 43-49.
47. Hernandez-Diaz S and Rodriguez LA (2001) Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol.* 153: 1089-1093.
48. Hughes CM, McElnay JC and Fleming GF (2001) Benefit and risks of self medication. *Drug Safety* 24: 1027-1037.
49. Humaid BA (2000) Analyse der Unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) unter Berücksichtigung der Vermeidbarkeit, die im Zeitraum vom 01. November 1996 bis zum 31. Oktober 1998 zur stationären Aufnahme in die Klinik für Innere Medizin der FSU Jena führte. *Med Diss Jena*.
50. Ibanez L, Laporte JR and Carne X (1991) Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 6: 450-459.
51. Ives TJ, Bentz EJ and Gwyther RE (1987) Drug-related admission to family medicine inpatient service. *Arch Intern Med* 147: 1117-1120.
52. Jachertz N und Korzilius H (2002) Orientierung in der Informationsflut. *Deutsches Ärzteblatt* Jg 99 Heft 49: A3297-A3298.
53. James MW and Hawkey CJ (2003) Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol.* 56: 146-155.

-
54. Johnsons JA and Bootman JL (1995) Drug related morbidity and mortality: a cost of illness model. *Arch Intern Med* 155: 1949-1956.
 55. Jones R (2001) Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present and future. *Am J Med.* 110 (Suppl 1A): 4S-7S.
 56. Juntti-Patinen L and Neuvonen PJ (2002) Drug-related death in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 479-482.
 57. Kando JC, Yonkers KA and Cole JO (1995) Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 50: 1-6.
 58. Karch FE and Lasagna L (1975) Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 234: 1236-1241.
 59. Kemmnitz W (1998) Selbstbeurteilung von Ärzten über ihren Umgang mit Arzneimittel-Risiken. *Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ)* 92: 509-512.
 60. Kimbel KH und Müller-Oerlinghausen B: Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Dölle W, Müller-Oerlinghausen B und Schwabe U (Hrsg.): *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*, Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut (1986) S. 292-300.
 61. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T and Böger RH (2000) Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 38: 504-513.
 62. Korzilius H (2001) Arzneimittelsicherheit. Nutzen nicht ohne Risiko. *Deutsches Ärzteblatt* 98: A2313.
 63. Labenz J, Petersen KU, Rosch W and Koelz HR (2003) A summary of Food and Drug Administration – reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazol, lansoprazol and pantoprazol. *Aliment Pharmacol Ther.* 17: 1015-1019.
 64. Larousse C and Veyrac G (2000) Clinical data on Cox-1 and Cox-2 inhibitors: what possible alerts in pharmacovigilance? *Therapie* 55 (Suppl 1): 21-28.

65. Lazarou J, Pomeranz BH and Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279 (15): 1200-1205.
66. Leape LL (1995) Preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 52: 379-382.
67. Leidig G (2003) Acetylsalicylsäure beugt Darmkrebs vor. *Pharm. Ztg.* 148: 26.
68. Lepori V, Perren A und Marone C (1999) Unerwünschte internmedizinische Arzneimittelwirkungen bei Spitaleintritt. *Schweiz Med Wochenschr* 129: 915-922.
69. Lesar TS, Briceland L and Stein DS (1997) Factors related to errors in medications prescribing. *JAMA* 277: 312-317.
70. Levesque H and Lafont O (2000) Aspirin throughout the ages: a historical review. *Rev Med Interne* 21 (Suppl 1): 8S-17S.
71. Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J and Eliakom M (1980) Hospital admissions due to adverse drug reactions: a comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol.* 17: 25-31.
72. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthew JN, Rawlins MD and Wilholm BE (2002) Dose-response relationship between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 54: 320-326.
73. Lin SH and Lin MS (1993) A survey on drug-related hospitalisation in a community teaching hospital. *Intern J Clin Pharmacol Therap Toxicol* 31: 66-69.
74. Lumley CE, Walker SR, Hall GC, Staunton N and Grob PR (1986) The under-reporting of adverse drug reactions seen in general practice. *Pharmaceut Med* 1: 205-212.
75. Manasse HR (1989) Medication use in an imperfect world drug misadventuring as an issue of public policy. Part I. *Am J Hosp Pharm* 46: 929-944.

76. Mannesse CK and van der Cammen TJ (2003) Adverse drug reactions in three older patients, even without changes in medication. *Ned Tijdschr Geneesk* 147: 585-587.
77. McGettigan P, Golden J, Conroy RM, Arthur N and Feely J (1997) Reporting of adverse drug reactions by hospital doctors and the response to intervention. *Br J Clin Pharmacol* 44: 98-100.
78. Mellemkjaer L, Blot WJ, Soerensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL and Olsen JH (2001) Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 53: 173-181.
79. Monastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H and Fooladi A (2002) Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol* 16: 343-346.
80. Monastruc JL, Bagheri H, Geraud T and Lapeyre-Mestre M (1997) Pharmacovigilance of self-medication. *Therapie* 52 (Suppl 2): 105-110.
81. Moride Y, Haramburu F, Alvarez-Requejo AA and Bégaud B (1997) Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 43: 177-181.
82. Morrison-Griffith S, Walley TJ, Park BK, Breckenridge AM and Pirmohamed M (2003) Reporting adverse drug reactions by nurses. *Lancet* 361: 1347-1348.
83. Muehlberger N, Schneeweiss S and Hasford J (1997) Adverse drug reaction monitoring – cost and benefit considerations part I: Frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 6 (Suppl 3): S71-S73.
84. Neutel CI, Maxwell CJ and Appel WC (1999) Differences between males and females in risk of NSAID-related severe gastro-intestinal events. *Pharmacoeconomics Drug Safety* 8: 501-507.
85. N. N. (1996) Benutzerhandbuch zum Projekt des Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte “Forschungsvorhaben Arzneimittelrisikoerfassung”. München, 1996.

86. Ochsenfahrt H (1984) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Sammlung und Auswertung durch die Arzneimittelkommission. Fortschr Med 102 S 13: 355-359.
87. O'Donnell J (1992) Understanding adverse drug reactions. Nursing 92: 34-39.
88. Ohmann C, Thon K, Hengels KJ and Imhof M (1992) Incidence and pattern of peptic ulcer bleeding in a defined geographical area. DUSUK Study Group. Scand J Gastroenterol. 27 (Suppl 7): 571-581.
89. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Vedova CD, Bernabei R and Gambassi G (2002) Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). J Am Geriatr Soc 50: 1962-1968.
90. Pariente A und Donan G : Gastrointestinale Störungen. In: Bénichou C (Hrsg.): Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Identifizieren und Behandeln. München: Urban und Schwarzenberg (1997) S. 94-95.
91. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZP, Vigliotti DJ and Mullis SR (1994) Factors associated with preventable adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm. 51: 2268-2272.
92. Pierfitte C, Hanesse B et Royer RJ (1995) Enquête d'opinion sur la pharmacovigilance européenne: le sentiment des médecins français. Thérapie 50: 171-172.
93. Piper C und Mathias B (1986) Erfassung unerwünschter Arzneiwirkungen am Allgemeinkrankenhaus. KrankenhausArzt 59: 100-105.
94. Rawlins MD (1981) Clinical Pharmacology: Adverse reactions to drugs. Br Med J. Clin Res Ed 282 (6268): 974-976.
95. Routledge P (1998) 150 years of pharmacovigilance. Lancet 351: 1200-1201.
96. Royall BW (1971) International aspects of drug monitoring: Role of the World Health Organization. WHO Chronicle 25: 445.
97. Schädlich P und Niemann FM (1994) Pharmakoepidemiologie Teil I – Systeme zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Pharmazie in unserer Zeit 23. Jahrg. Nr. 6: 340-344.

98. Schimmel EM (1964) The hazards of hospitalization. *Ann Intern Med* 60: 100.
99. Schoenemann J, Munter KH und Enayati-Kashani S (1998) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Klinik. *Dtsch. Med. Wschr.* 123: 448-452.
100. Schumock GT and Thornton JP (1992) Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp. Formel* 27: 538.
101. Schumock GT, Thornton JP and Witte KW (1991) Comparison of pharmacy-based concurrent surveillance and medical record retrospective reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 48: 1974-1976.
102. Schwabe U und Paffrath D (2004) *Arzneiverordnungsreport 2003*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
103. Seeger JD, Kong SX and Schumock GT (1998) Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapie* 18 (Suppl 6): 1284-1289.
104. Simiand-Erdociain E, Lapeyre-Mestre M, Bagheri-Charabiani H and Monastruc JL (2001) Drug consumption in a very elderly community-dwelling population. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 691-692.
105. Sprung V (2001) Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen an der Leber. Ergebnisse einer retrospektiven Erfassung an der Rostocker Universitätsklinik für Innere Medizin über 18 Monate. *Med Diss Rostock*.
106. Steel K, Gertman PM, Creseenzi C (1981) Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 304: 638-642.
107. Stoukides CA, D'Agostino P and Kaufman MB (1993) Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm.* 50: 712-714.
108. Suh DC, Woodwall BS, Shin SK and Hermes-De-Santis ER (2000) Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 34 (Suppl 12): 1373-1379.
109. Tenenbaum J (1999) The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 13 (Suppl 2): 119-122.

110. Theuer SE (2001) Gastrointestinale Blutungen und Acetylsalicylsäure – Erfassung der Krankenhauseinweisungen in Rostocker Kliniken. Med Diss Rostock.
111. Thomas EJ and Brennan TA (2000) Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. *BMJ* 320: 741-744.
112. Tseng CC and Wolfe MM (2000) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med Clin North Am.* 84 (Suppl 5): 1329-1344.
113. Vorce-West TE, Barstow L and Butcher B (1989) System of voluntary reporting of adverse drug reactions in a university hospital. *Am J Hosp Pharm.* 46: 2300-2303.
114. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M and Wainwright P (1995) Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 310: 827-830.
115. Wolfe MM (2003) Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 135: 32-37.
116. World Health Organisation (1972) International drug monitoring. The role of National Centres. Technical Report Series No. 498.

7. Anhang

Anlage 1: Triggerkriterien

Obere gastrointestinale Blutung
Untere gastrointestinale Blutung
Ulcus ventriculi
Ulcus duodeni
Ulcus coli
Erosionen im Gastrointestinaltrakt
Perforationen im oberen Gastrointestinaltrakt
Perforation im unteren Gastrointestinaltrakt
Gastritis
Duodenitis
Ösophagitis
Colitis
Teerstuhl
Bluterbrechen
Abdominalschmerzen
Übelkeit
Erbrechen
Diarrhoe
Obstipation

Anlage 2: System-Organ Classes (SOC) and Codes entsprechend der WHO Adverse Drug Reaction Terminology

Haut- und Hautanhangsgebilde	0100
Muskel- und Skelettsystemstörungen	0200
Bindegewebsveränderungen	0300
Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems	0410
Störungen des vegetativen Nervensystems	0420
Sehstörungen	0431
Hör- und Gleichgewichtsstörungen	0432
Andere Sinnesstörungen	0433
Psychiatrische Störungen	0500
Störungen des Verdauungstraktes	0600
Leber- und Gallenveränderungen	0700
Stoffwechselstörungen	0800
Endokrine Störungen	0900
Störungen des Herz-Kreislaufsystems, allgemein	1010
Störungen an Myo-, Endo- und Perikard und Herzklappen	1020
Herzrhythmusstörungen	1030
Gefäßveränderungen (außer Herz)	1040
Störungen des Respirationstraktes	1100
Veränderungen des roten Blutbildes	1210
Veränderungen des weißen Blutbildes	1220
Thrombozytenveränderungen, Gerinnungsstörungen	1230
Störungen an Nieren und ableitenden Harnwegen	1300
Fertilitätsstörungen des Mannes	1410
Fertilitätsstörungen der Frau	1420
Fötale Veränderungen	1500
Veränderungen bei Neugeborenen und Kleinkindern	1600
Tumorerkrankungen	1700
Generalisierte Störungen	1810
Veränderungen der Applikationsstelle	1820

Anlage 3: Gruppierung der Diagnosen in Hauptbegriff, Obergruppe und Record-Sequenz-Nummer (RSN)

Hauptbegriff	Obergruppe	RSN
Ischämische Colitis	0271	0271001
Colitis ulcerosa	0271	0273001
Gastroenteritis	0282	0293001
Erosive Duodenitis	0282	1217001
Enterocolitis	0282	1324001
Gastritis	0291	0291001
Chronisch atrophische Gastritis	0291	0291005
Erosive Gastritis	0291	0291007
Hämorrhagische Gastritis	0291	0292001
Gastrointestinale Blutung	0294	0294001
Bluterbrechen	0294	0297005
Teerstuhl	0294	0306003
Ulcus duodeni	0315	0274001
Ulcus duodeni perforiert/penetriert	0315	0277001
Ulcus duodeni blutend	0315	0276001
Ulcus duodeni rezidivierend	0315	0278001
Ulcus ventriculi	0315	0287003

Hauptbegriff	Obergruppe	RSN
Ulcus ventriculi blutend	0315	0288001
Ulcus ventriculi perforiert/penetriert	0315	0290001
Ulcera im Ösophagus	0315	0311001
Ulcus pepticum	0315	0315001
Ulcus pepticum blutend	0315	0316001
Ulcus pepticum rezidivierend	0315	0319001
Ösophagitis	1059	0309001
Ösophagusvarizenblutung	1059	3036001
Darmpassagestörung	keine	0204001
Diarrhoe	keine	0205001
Erbrechen	keine	0228001
Sodbrennen	keine	0279007
Abdominalbeschwerden	keine	0279010
Ulcera im Colon	keine	0324001
Perforation des Colon	keine	0754003
Gastroösophagealer Reflux	keine	1149001
Morbus Crohn	keine	1580001
Erosionen im Gastrointestinaltrakt	keine	keine
Barrettösophagus	keine	keine
Übelkeit	keine	0308001

Anlage 4: Beispiel zum Aufbau des ATC-Codes (Auszüge)

- A-Alimentäres System und Stoffwechsel
- B-Blut und Blutbildende Organe
- C-Cardiovaskuläres System
- J-Antiinfektiva systemisch
- L-Antineoplastische und immunmodulierende Mittel
- M-Muskel- und Skelettsystem
 - M01 Anitphlogistika und Antirheumatika
 - M01A Nichtsteroidale Anitphlogistika und Antirheumatika
 - M01AA Butylpyrazolidine
 - M01AB Essigsäurederivate und verwandte Substanzen
 - M01AB01 Indometacin
 - M01AB05 Diclofenac
 - M01AC Oxicame
 - M01AE Propionsäurederivate
 - M01AE01 Ibuprofen
 - M01AE02 Naproxen
 - M01AE03 Ketoprofen
 - M01AG Fenamate
 - M01AX Andere Nichtsteroidale Anitphlogistika und Antirheumatika
 - M01AH Coxibe
 - M01B Anitphlogistika und Antirheumatika, Kombinationen
 - M01C Spezifische Antirheumatika
 - M02 Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen
 - M03 Muskelrelaxantien
- N-Nervensystem
- P-Antiparasitäre Mittel, Insektizide, Repellentien
- R-Respirationssystem
- S-Sinnesorgane
- V-Varia

Anlage 5: Entscheidungskriterien zur Ermittlung der intrinsischen Risikobeurteilung zum Entstehen eines UAE durch ein bestimmtes Medikament (nach Begaud et al. 1985)

Einteilung des UAE nach chronologischen Kriterien							
	Zeitlicher Zusammenhang von Medikamenten-einnahme und Beginn des UAE						
	wahrscheinlich		möglich		auszu-schließen		
Verlauf des UAE nach Absetzen des verdächtigen Medikamentes	Reaktion bei Reexposition						
	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)	
Wahrscheinlich (Die Rückbildung des UAE scheint in Verbindung zu stehen mit dem Absetzen des Medikamentes)	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Unbestimmt (Rückbildung des UAE eher spontan oder induziert durch eine unspezifische Behandlung oder follow-up ist zu kurz oder die Folgen des UAE sind irreversibel oder das Medikament wurde nicht abgesetzt)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Unwahrscheinlich (Keine Rückbildung eines reversiblen UAE nach Absetzen oder vollständige Rückbildung ohne Absetzen des Medikamentes)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Erläuterung:

Reaktionen bei Reexposition:	R+: positiv, das UAE wiederholt sich R0: keine Reexposition oder mangelnde Information R-: negativ, das UAE wiederholt sich nicht
Ergebnis der chronologischen Plausibilitätsprüfung	C0: zeitlicher Zusammenhang ist auszuschließen C1: zeitlicher Zusammenhang ist zweifelhaft C2: zeitlicher Zusammenhang ist möglich C3: zeitlicher Zusammenhang ist wahrscheinlich

Fortsetzung Anlage 5:

Einteilung des UAE nach Symptomen						
	Erklärung der Symptomatik durch das Arzneimittel					
	wahrscheinlich			unwahrscheinlich		
Alternative Erklärung des UAE (nicht medikamentenbedingt)	Zuverlässige Labortests (spezifisch für Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE)					
	(L+)	(L0)	(L-)	(L+)	(L0)	(L-)
nicht vorhanden (nach adäquater Suche)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
möglich oder vorhanden	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Erläuterung:

Labortests:	L+: positiver Labortest L0: kein Test verfügbar L-: negativer Labortest
Ergebnis der symptomatischen Plausibilitätsprüfung:	S1: Zusammenhang anhand der Symptome zweifelhaft S2: Zusammenhang anhand der Symptome möglich S3: Zusammenhang anhand der Symptome wahrscheinlich

Fortsetzung Anlage 5:

Abschließende Beurteilung			
Chronologie	Symptomatologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Erläuterung: Die Kombination der chronologischen und symptomatischen Maßzahlen ergibt eine zusammenfassende, abschließende Beurteilung in 5 Stufen

I0: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist ausgeschlossen
 I1: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist zweifelhaft
 I2: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist möglich
 I3: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist wahrscheinlich
 I4: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist sehr wahrscheinlich

Anlage 6: Einteilung der Schweregrade eines UAE (nach Hartwig et al. 1992)

Level	Beurteilungskriterien
1	Es ist ein UAE aufgetreten, aber es war keine Veränderung der Behandlung mit dem verdächtigen Medikament notwendig
2	Jedes UAE, das eine Unterbrechung, einen Abbruch oder eine anderweitige Änderung der Behandlung mit dem verdächtigen Medikament notwendig macht, aber kein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung benötigt und den Krankenhausaufenthalt nicht verlängert
3	Jedes UAE, das eine Unterbrechung, einen Abbruch oder eine anderweitige Behandlung mit dem verdächtigen Medikament notwendig macht und ein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung benötigt und den Krankenhausaufenthalt nicht verlängert
4	Jedes UAE des Level 3, das den Krankenhausaufenthalt um mindestens einen Tag verlängert oder der Grund für die Krankenhausaufnahme ist
5	Jedes UAE des Level 4, das Intensivpflege notwendig macht
6	Jedes UAE, das zu einer dauerhaften Schädigung des Patienten führt
7	Jedes UAE, das direkt oder indirekt zum Tod des Patienten führt

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: PD Dr. rer. nat. M. Hippus,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 10.03.2004

Uta Hegenbart

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit möchte ich mich bei Frau PD Dr. rer. nat. M. Hippus auf das Herzlichste bedanken.

Jederzeit war sie bereit, mich bei der Klärung aufgetretener Probleme zu unterstützen und mit wertvollen Ratschlägen weiterzuhelfen.

Weiterhin gilt mein Dank Frau G. Schlenzka für die Einführung in die Arbeit des BfArM – Projektes und Frau C. Mey für die fachlichen Ratschläge zur Kausalitätsbeurteilung der Verdachtsfälle.

Ein ganz lieber Dank gilt meiner Familie, vor allem meinen Eltern, ohne deren ständige Motivation und Unterstützung diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Außerdem möchte ich ganz herzlich Herrn Christian Otis Lorenz danken, der immer ein offenes Ohr hatte, jederzeit zur Diskussion bereit war und besonders bei computertechnischen Problemen unermüdliche Geduld zeigte.

Uta Hegenbart

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Uta Hegenbart
Geburtsdatum: 09.06.1976
Geburtsort: Görlitz
Familienstand: ledig

Ausbildung

1983 – 1985	Polytechnische Oberschule Görlitz
1985 – 1991	Schule mit erweitertem Russischunterricht Görlitz
1991 – 1995	Annengymnasium Görlitz
Juni 1995	Abitur
1996 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
April 2003	Hochschulabschluss
Mai 2003 – Okt. 2003	Arbeit als Doktorand im Institut für Klinische Pharmakologie der Klinikums der FSU Jena
seit November 2003	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen im Helios Klinikum Erfurt

Jena, den 10.03.2004

Uta Hegenbart